

THÈSE

pour le DOCTORAT D'UNIVERSITÉ EN MÉDECINE

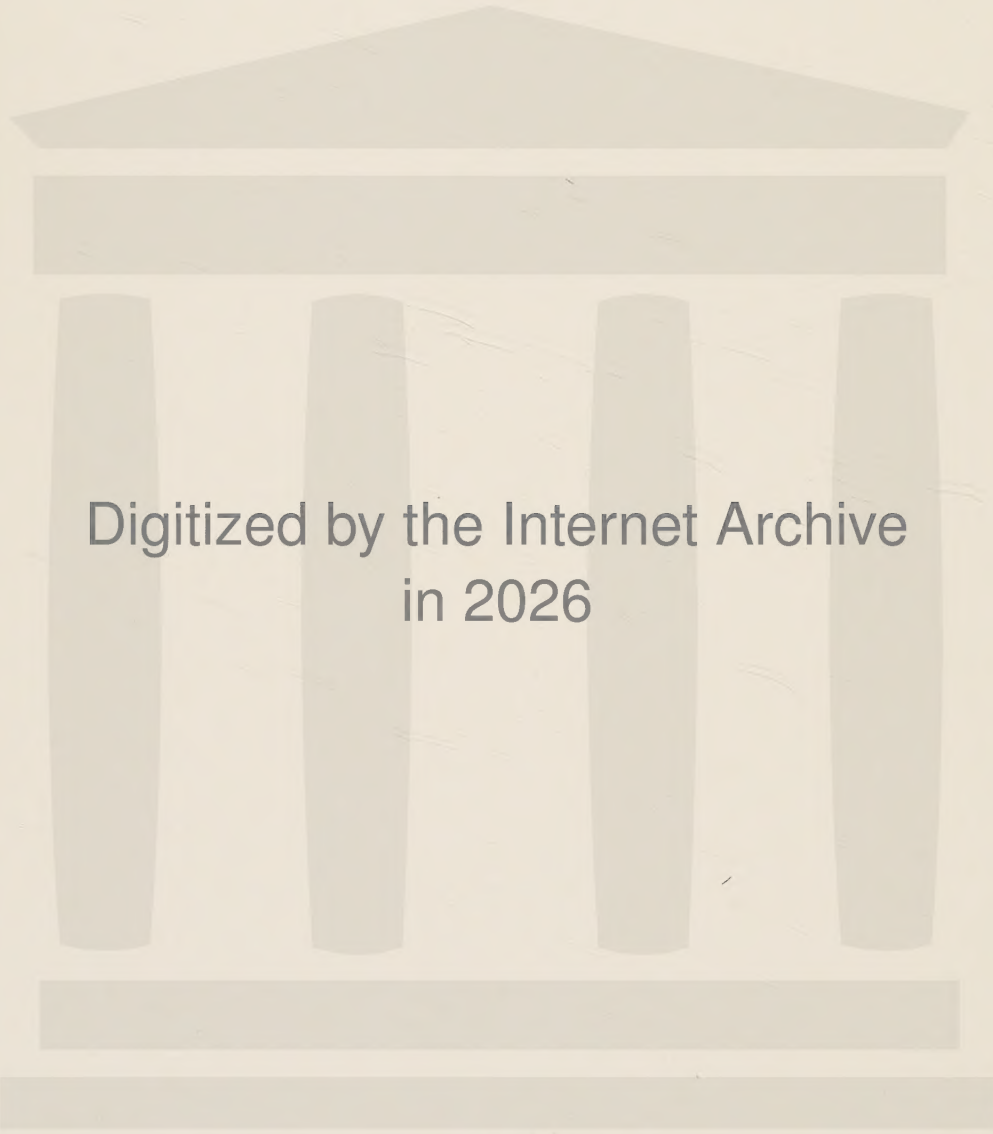
présentée et soutenue publiquement le 8 janvier 1974

par

KASHMAYEE SEVED

DROGUES, DEBIT SANGUIN ET METABOLISME ENERGETIQUE DU CERVEAU : DISCUSSION METHODOLOGIQUE, TECHNIQUE D'APRES 96 DOSSIERS

Membres du Jury	{	Président :	J. GERAUD, professeur
		Assesseurs :	P. MONTASTRUC, professeur
			A. BES, professeur
			B. GUIRAUD, maître de conférence agrégé
		Suppléant :	J.-P. MARC-VERGNES, chargé de recherche INSERM



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546614_0026

THÈSE

pour le DOCTORAT D'UNIVERSITÉ EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 8 janvier 1974

par

KASMAÏEE SEVED

DROGUES, DÉBIT SANGUIN ET MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE DU CERVEAU : DISCUSSION MÉTHODOLOGIQUE, TECHNIQUE D'APRÈS 96 DOSSIERS

Membres du Jury	{	Président :	J. GERAUD, professeur
		Assesseurs :	P. MONTASTRUC, professeur
			A. BES, professeur
			B. GUIRAUD, maître de conférence agrégé
		Suppléant :	J.-P. MARC-VERGNES, chargé de recherche INSERM

THÈSE

pour le DOCTORAT UNIVERSITAIRE EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 janvier 1977

par

MATHIEU YVES

OPACITE, DEBIT SANGUIN ET METABOLISME ENERGETIQUE DU CERVEAU : DISCUSSION METHODOLOGIQUE, TECHNIQUE D'APRES 80 DOSSIERS



Président :	A. GERAULT, professeur
Membres :	P. MONTASTRUC, professeur
	A. BIZ, professeur
	A. GERAULT, maître de conférences
Opposant :	LE FLOU-VERGNE, maître de conférences

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. MONNIER
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Ranqueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. RUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. ROUSSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Ranqueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Ranqueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMAUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASOTTE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Ranqueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Ranqueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. RAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Ranqueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale de la première enfance	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Ranqueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Ranqueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Ranqueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Ranqueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Ranqueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUD	Purpan
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FARRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Ranqueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Ranqueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Ranqueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Ranqueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIER	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Ranqueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Ranqueil
Histologie	M. BINES	Ranqueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISET	Ranqueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Ranqueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. ROUSSOU	Ranqueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-RLAZY	Ranqueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Ranqueil
Histologie et Embryologie	M. GUICHEN	Ranqueil
Histologie et Embryologie	M. PLANET	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOI	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Ranqueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Ranqueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADÉ	Purpan
Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil

Hépto-Gastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA G.	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phthisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Psychiatrie	M. MORON P.	Rangueil
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale,	M. SALVADOR M.	Purpan
Rééducation fonctionnelle et Hydrologie		
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 17 10 1973

A MES PARENTS,

avec toute mon affection.

A MON FRERE,

A MES SOEURS,

A TOUS LES MIENS.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Jean GERAUD

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique
Médecin des Hôpitaux
Membre Titulaire de la Société Française de Neurologie
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A NOTRE JURY DE THESE,

- . Monsieur le Professeur Paul MONTASTRUC,
Professeur de Physiologie et de Pharmacologie
- . Monsieur le Professeur André BES,
Professeur à titre personnel,
Médecin des Hôpitaux
- . Monsieur le Professeur Bernard GUIRAUD-CHAUMEIL,
Maître de Conférence Agrégé de Neurologie,
Médecin des Hôpitaux
- . Monsieur le Docteur Jean-Pierre MARC-VERGNES,
Chargé de Recherche INSERM,
Ancien Chef de Clinique,

Nous le remercions particulièrement pour
l'aide qu'il nous a apportée pour la ré-
daction de ce travail.

P L A N

- I N T R O D U C T I O N -

- A - P O S I T I O N D U P R O B L E M E -

1 - Principales méthodes d'exploration hémodynamique et métabolique du cerveau applicable à l'homme.

1.1 - Les techniques hémodynamiques.

1.1.1 - Certaines techniques comme rhéo-encéphalographie

1.1.2 - A l'opposé autres techniques

1.1.3 - Finalement les techniques les plus utilisées : gaz inertes

- . La méthode type Kety et Schmidt de mesure du débit sanguin cérébral global

- . La méthode de mesure du débit sanguin loco-régional

1.2 - Les techniques métaboliques

2 - Principales perturbations du débit sanguin et du métabolisme énergétique du cerveau en pathologie vasculaire cérébrale.

2.1 - Chez le sujet normal

2.2 - Chez le vasculaire cérébral

3 - Principales notions concernant la pharmacodynamie de la circulation cérébrale - Essai de classification des drogues vaso-actives.

3.1 - Considérations théoriques.

3.2 - Classification pharmacologique.

3.3 - Classification chimique.

- B - M A T E R I E L S E T M E T H O D E S -

1 - Les sujets.

2 - Les drogues.

2.1 - Papavérine

2.2 - Hydergine

- 2.3 - SEN 60
- 2.4 - Isoxupirine (Duvadilan)
- 2.5 - Meclofenoxate (Lucidril)
- 2.6 - Dipyridamol (Persantine)
- 2.7 - ANP 35-48 (Anphar)
- 2.8 - 61-91 R et C
- 2.9 - Benfurodil (Eucilat)
- 2.10 - 53-14 C (Euclidan)
- 2.11 - Kallicréine (Kalléon)

3 - Mode d'administration et grandeurs de mesures.

- C - RESULTATS -

- D - DISCUSSION -

1 - Action des drogues

2 - Problèmes soulevés par l'utilisation des techniques hémodynamiques et métaboliques dans l'étude des drogues en pathologie vasculaire cérébrale chez l'homme.

2.1 - Les problèmes techniques

2.2 - Les problèmes éthiques

- E - SYNTHESE -

- F - CONCLUSION -

- G - TABLEAUX -

1 - Tableau 1

2 - Tableau 2

3 - Tableau 3

4 - Figure 1

5 - Figure 2

- H - BIBLIOGRAPHIE -

I N T R O D U C T I O N
=====

L'intérêt thérapeutique des drogues réputées vaso-actives en pathologie vasculaire du cerveau est controversé depuis longtemps. La méconnaissance très fréquente des règles les plus élémentaires de l'essai thérapeutique des médicaments, les difficultés pratiques de l'organisation d'un tel essai dans ce domaine n'ont pas permis jusqu'à présent d'apporter une réponse claire à cette question.

Les techniques de mesure du débit sanguin cérébral (DSC) chez l'homme ont paru pouvoir apporter une solution au problème, suscitant pendant une quinzaine d'années de très nombreux travaux. Leurs résultats ont fait l'objet de plusieurs revues générales (SOKOLOFF, 1959 ; LAZORTHES, 1961 ; GOTTSTEIN, 1962 ; DELPLA, 1963). Depuis cette époque, leur fréquence a nettement diminué. Ceci est dû en partie au fait que la plupart des drogues se sont révélées sans action sur les paramètres étudiés et que les rares résultats positifs n'ont pas été admis par tous les auteurs. En raison de l'importance des troubles métaboliques qui accompagnent les perturbations hémodynamiques des vasculaires cérébraux, il a même été considéré comme illusoire d'espérer modifier la circulation cérébrale à l'aide des habituelles drogues vaso-actives (GOTTSTEIN, 1972). Pour notre part, à l'occasion d'études physiopathologiques, diverses, nous avons examiné l'action de quelques drogues sur le débit sanguin et le métabolisme du cerveau. Ce travail n'a pas été

conduit selon un plan expérimental pré-établi ; il ne saurait donc avoir d'autres significations que celle d'une première approche de la question. Celle-ci nous a paru toutefois suffisante pour que nous en fassions le bilan tant en ce qui concerne les limites et les possibilités de la méthodologie utilisée qu'en ce qui concerne l'action des drogues.

A. - POSITION DU PROBLEME.

POSITION DU PROBLEME.

Les drogues vaso-actives ont toujours été utilisées en pathologie vasculaire cérébrale. Les résultats cliniques ont été diversement appréciés, mais la nature de la maladie ne permet un jugement précis et objectif dans ce domaine en dehors d'études longues, coûteuses et difficiles à organiser.

L'apparition des techniques d'exploration hémodynamique et métabolique du cerveau est venue renouveler ce problème. Ceci tient à deux raisons. La première est que ces techniques ont modifié nos conceptions physiopathologiques en matière de pathologie vasculaire cérébrale. La seconde est qu'elles se prêtent à des études pharmacodynamiques réalisables chez l'homme.

Nous rappèlerons brièvement dans ce chapitre :

- 1) - les principales méthodes d'exploration hémodynamique et métabolique du cerveau applicable à l'homme.
- 2) - Les principales données physiopathologiques qu'elles ont permis d'acquérir en pathologie vasculaire cérébrale.
- 3) - Les principales notions concernant la pharmacodynamie de la circulation cérébrale.

--

Ce rappel nous permettra de mieux situer l'esprit dans lequel a été effectué ce travail et les résultats qu'il a permis d'obtenir.

1. - Les principales méthodes d'exploration de la circulation et du métabolisme du cerveau applicables chez l'homme.

1.1 - Les techniques hémodynamiques sont très diverses, aussi bien sur le plan des principes que sur celui de leurs aspects pratiques. Nous ne reviendrons pas ici sur leurs justifications théoriques qui ont fait l'objet d'une revue récente.

1.1.1. Certaines techniques, comme la rhéo-encéphalographie ou la radiocirculographie sont peu agressives et peuvent donc être largement utilisées.

Diverses techniques, "diélectrographie" d'ALZLER et LHEMANN (1932), "rhéocardiographie" de HOLZER, CLOZER et MARKO (1945), "duodiagraphie" de J.B. MILOVANOVICH (1946), aboutissent à l'inscription transcutanée de plethysmogrammes grâce à l'utilisation des variations d'impédance produites entre deux électrodes par les variations de volume d'organe à coefficient diélectrique différent de celui du milieu ambiant. En pratique, ce sont des différences de volume sanguin qui sont enregistrées.

L'application des méthodes rhéographiques à la circulation cérébrale a été surtout le fait des soviétiques. En France retenons les travaux de DONZELOT et coll. de DEMANGE et de JACQUINOT et DEWOY.

Des courbes intéressantes ont été obtenues, dont l'interprétation est encore incomplète. On a pu toutefois mettre en évidence des variations pharmacodynamiques du débit cérébral sanguin, coïncidant avec les résultats obtenus par d'autres méthodes, avec l'Hydergine en particulier.

Mais, jusqu'à présent, aucune détermination quantitative du débit sanguin cérébral n'a pu être faite par ce procédé. Son étude mérite toutefois d'être poursuivie en raison de son innocuité absolue et de la facilité de sa mise en oeuvre.

La radiocirculographie ou mesure du temps de traversée cérébrale au moyen de courbes de radioactivité crânienne après injection IV du traceur a été utilisée par plusieurs auteurs (EICHLON, 1959 ; LOVE, O'MEALLEE et BURCH, 1961 ; et surtout par OLDENDORF et coll., 1962, 1963, 1965, 1967). L'apparition des gammes cameras a entraîné une recrudescence des recherches dans ce domaine (ARNOLD, 1967, ROSENTHALL, 1967 ; BURKE et HALKO, 1968 ; FLAN et coll. 1968 ; BERGSTOUR et coll, 1969 ; WILKINSON et coll., 1972).

En fait, pas plus que la rhéographie, ces méthodes ne fournissent pas de mesure du débit sanguin cérébral et ne s'accompagnent pas d'étude métabolique. Elles ne peuvent donc servir que pour études préliminaires mais ont un grand intérêt à ce niveau.

La mesure artériographique du temps de circulation (DILEUGE et DAVID, 1964 ; DEBRUN, RAGGENEAU et LABORIT 1972) fournit des informations du même ordre sans posséder les avantages d'une technique non agressive.

1.1.2. A l'opposé, d'autres techniques, nécessitant l'ouverture du crâne, ont forcément des applications très limitées. Il s'agit des injections localisées de traceur radio-actif (ESPAGNO, LAGORTHE et ARBUS, 1968) et surtout des mesures semi-quantitatives par thermistance (MAMO, SEYLAZ, REY et HOUDART, 1970) qui sont les seules à permettre une étude continue et prolongée des variations du débit sanguin cérébral local.

1.1.3. Finalement, les techniques les plus utilisées ont été les techniques aux gaz inertes.

Elles méritent d'être décrites plus en détail.

On distingue 2 méthodes différentes : La méthode type KETY et SCHMIDT de mesure du débit sanguin cérébral global.

La méthode aux gaz inertes pour la mesure du débit sanguin d'un organe découle du principe de FICK, dont elle est une application. En effet, lorsque FICK décrivit sa méthode de mesure du débit cardiaque chez l'animal, il appliqua pour la première fois à un organe, le coeur, et à un métabolite particulier, le CO₂, un principe plus général qui peut s'énoncer de la manière suivante : le débit sanguin à travers un organe, pendant un temps donné, est égal au quotient de la quantité d'un métabolite prélevé par cet organe dans le sang, pendant ce même temps, par la différence entre les concentrations artérielles et veineuses en ce même métabolite, à l'entrée et à la sortie de l'organe considéré :

$$D = \frac{Q}{CA - CV.}$$

où :

Q = quantité du métabolite prélevé par l'organe.

CA = concentration artérielle.

CV = concentration veineuse.

KETY et SCHMIDT (en 1945) ont appliqué ce principe à la mesure du débit sanguin cérébral. Mais les conditions expérimentales que nous allons voir les ont amenés à utiliser un gaz inerte, le

protoxyde d'azote ; du gaz inerte, introduit par inhalation dans l'organisme, n'est pas métabolisé, mais diffuse passivement dans les tissus. Au bout d'un temps, il se produit entre le mélange gazeux inhalé et les différentes parties de l'organe, un état d'équilibre. A ce moment, les pressions partielles dans le sang artériel, dans l'organe considéré, et dans le sang veineux, sont égales. Le recours à un gaz inerte est l'artifice ingénieux qui permet de tourner la difficulté qu'il y aurait, sans cela, à déterminer Q dans la relation . (1)

Dans cette relation, en effet, il était facile de déterminer CA et CV par ponction à l'entrée (artère carotide) et ponction de la principale voie de drainage veineux (veine jugulaire interne).

Par contre, la quantité globale d'un métabolite quelconque retenu par le cerveau était impossible à mesurer directement. Mais en recourant à un gaz inerte, il devenait possible de déduire de la concentration veineuse à l'état d'équilibre final, la concentration en gaz inerte dans une masse donnée de parenchyme cérébral au contact de ce sang ; (cette concentration du parenchyme en gaz inerte dépend largement du coefficient de répartition de ce gaz entre sang et cerveau, qui est une constante expérimentalement déterminable). Dès lors, le numérateur de la relation devient :

$$C_c = K \times C_{vt} \text{ (2).}$$

où :

C_c = concentration cérébrale en gaz inerte

K = coefficient de répartition sang-cerveau

C_{vt} = concentration veineuse finale, exprimée pour 1 cm³.

On comprend donc la notion essentielle de ce mode de détermination du débit cérébral, à savoir que ce débit est calculé pour un poids déterminé de substance cérébrale, et qu'il ne s'agit pas d'un débit global de l'organe. Tous les auteurs se sont accordés pour exprimer ce débit pour 100 g de substance cérébrale et par minute.

La technique originale de KETY et SCHMIDT peut être résumée brièvement de la manière suivante : le sujet inhale, pendant 10 minutes, un mélange gazeux contenant 15 % de N_2O , et pendant cette période, des échantillons sanguins sont prélevés dans une artère périphérique (car la concentration en gaz inerte se développe de manière identique dans tous les points de l'arbre artériel) et dans le golfe de la veine jugulaire interne - qui constitue chez l'homme la principale voie de drainage du cerveau. Dans chaque échantillon, on détermine la concentration en N_2O par mesure volumétrique. On peut ainsi dresser les courbes représentant les variations des concentrations artérielles et veineuses en gaz inerte au cours de la saturation. La Figure 1 (voir plus loin), montre l'allure habituelle d'une telle courbe. On constate que les concentrations artérielles croissent rapidement, atteignant vite (en 2 à 4 minutes), un niveau sinon étale en plateau, du moins, dès lors, très lentement ascendant. Par contre, les concentrations veineuses s'inscrivent régulièrement au-dessous des concentrations artérielles au même temps, et progressivement, la courbe veineuse tend à rejoindre la courbe artérielle. A ce moment, la concentration veineuse de sortie est égale à la concentration artérielle à l'entrée ; il y a équilibre entre le sang veineux, le parenchyme et l'apport artériel. On conçoit évidemment que la rapidité avec laquelle cet équilibre est atteint, dépend de l'importance du flot sanguin qui amène le gaz inerte.

De l'étude de la courbe découle la suite du calcul, c'est à dire la détermination de CA-CV dans l'équation (1) (voir plus haut).

Pendant la durée de l'examen, les concentrations artérielles et veineuses varient au fur et à mesure de la saturation. Leur différence varie donc à chaque instant : il est donc nécessaire de faire intervenir, dans le calcul, la somme des différences artério-veineuses instantanées, c'est à dire l'intégrale des courbes de concentration dans le temps.

La concentration artérielle devient :

$$CA = A dt$$

La concentration veineuse devient :

$$CV = V dt$$

La différence artério-veineuse devient donc :

$$CA - CV = (A - V) dt.$$

Cette valeur est égale à la surface "S" comprise entre la courbe de saturation artérielle et la courbe de saturation veineuse.

Ainsi, la formule finale de débit peut-elle s'établir :

$$D. \text{ en cc/mn/100 g} = \frac{K \times Cvt \times 100}{(A - V) dt}$$

Or, $K \neq 1$ pour le N_2O

et la formule se simplifie :

$$D = \frac{Cvt \times 100}{S}$$

Sur le plan pratique, rappelons que la technique originale de KETY et SCHMIDT est réalisée de la manière suivante : inhalation

du mélange gazeux à 15 % de N_2O pendant 10 mn (temps jugé suffisant pour qu'il y ait saturation), prélèvement de 5 à 6 échantillons artériels et veineux (ces derniers obtenus par ponction percutanée dans le golfe de la jugulaire interne), méthode de MYERSON.

Des variantes de la technique de KETY et SCHMIDT ont été proposées. Le protoxyde d'azote étant toujours utilisé comme gaz inerte, on a proposé différentes modalités techniques, destinées à simplifier les dosages ou à adapter la méthode à des buts particuliers. KENNEDY, GARFUNKEL, ont réduit le volume des échantillons sanguins et utilisé la technique chez l'enfant. SCHEINBERG et STEAD, 1953, ont proposé le prélèvement continu dans la veine et dans l'artère, au lieu des prélèvements multiples de la technique originale. Il est bien évident qu'il s'agit d'une simplification technique intéressante, mais la précision de cette variante est discutable, comme le soulignent la plupart des auteurs : BERNSMIEIER perfectionne sensiblement la méthode lorsqu'il remplace le prélèvement continu manuel, toujours sujet à quelques imperfections, par un prélèvement continu automatique grâce à des "motorspritzen". Il reprend le problème théorique et justifie ce mode de calcul du débit cérébral. Nous avons nous-mêmes utilisé ce dispositif technique avec le Kr 85 comme gaz inerte à la place du N_2O , mais nous n'en donnerons, ici, ni le principe, ni les résultats, ceci devant faire l'objet d'une prochaine publication. ESPAGNO (1952) a utilisé également la méthode au protoxyde, mais avec deux variantes : d'une part, le prélèvement du sang jugulaire était effectué par cathétérisme veineux à partir du pli du coude, la sonde étant mise en place dans le golfe sous contrôle radioscopique ; d'autre part, il étudiait,

à la suite de ECKENHOFF et BING, les courbes artérielles et veineuses pendant la période de désaturation, ce qui est a priori séduisant car s'approchant plus sûrement des conditions physiologiques.

Le Crypton 85 comme gaz inerte a été substitué au N_2O par LASSEN et MUNCK en 1954. C'est là une modification importante de la méthode de KETY et SCHMIDT, non pas dans le principe qui reste rigoureusement inchangé, mais dans la réalisation pratique : la radioactivité de ce gaz inerte permet une détection automatique et remarquablement précise de sa concentration dans les échantillons. La précision supplémentaire qui en découle pour les valeurs ainsi obtenues du débit cérébral a été reconnue par différents auteurs (KETY, SDKOLOFF). Ces avantages nous ont paru assez importants pour que nous adoptions nous-mêmes cette variante technique qui est à la base de notre travail.

La méthode de mesure du débit sanguin loco-régional par l'injection intracarotidienne de XENON 133 (LASSEN et INGVAR, a l'intérêt considérable de saisir les variations locales de débit sanguin. L'étude de la clearance de l'isotope radioactif qui a été injecté permet de déterminer un certain nombre de paramètres hémodynamiques en autant de points que l'on dispose de détecteurs.

Un petit cathéter en polyéthylène est placé dans l'artère carotide interne par la technique SELDINGER 2 à 3 millicuries de XENON 133, en solution dans 1 à 3 ml de sérum physiologique, sont injectés rapidement (1 à 2 secondes) à travers le cathéter, et la clearance de l'isotope est suivie par un certain nombre de détecteurs à scintillations, de petite taille, qui sont placés à l'extérieur sur

l'hémisphère du même côté que l'injection (il s'agit de cristaux de NaI, de 12 mm de diamètre et de 5 à 10 mm d'épaisseur).

Durant chaque détermination du flot sanguin, un échantillon de sang est prélevé pour la détermination de $P_a CO_2$ et la pression intracarotidienne est mesurée avec l'aide d'un manomètre électrique. Après l'étude du flot sanguin, on fait une angiographie à l'aide du même cathéter.

Les zones de courbage sont en forme de tronc de cône dans l'hémisphère. Les zones observées par des compteurs voisins se recoupent, particulièrement dans la partie moyenne de l'hémisphère.

Le débit sanguin moyen dans la région observée peut être calculé à partir de la courbe de clearance de l'isotope enregistré pendant 10 à 15 mn.

Habituellement, on observe la clearance de l'isotope pendant 10 mn et les valeurs calculées du flot sanguin représentent une surestimation d'environ 15 % du flot sanguin réel. Ce mode de calcul est basé sur le même principe que la méthode classique aux gaz inertes de KETY et SCHMIDT.

Il est également possible de calculer séparément le flot sanguin dans la substance grise et dans la substance blanche par une analyse bi-compartmentale.

Un certain nombre de problèmes tient cependant au mode de calcul utilisé : le calcul stochastique fournit un débit sanguin cérébral moyen dans le secteur considéré ; il s'agit sans doute de la

modalité la plus précise. On peut par ailleurs par un calcul bi-compartimental, arriver à la notion de débit sanguin dans la substance grise d'une part, de débit sanguin dans la substance blanche d'autre part. Ces notions sont critiquables dans les conditions pathologiques, et le calcul bi-compartimental n'est qu'une schématisation, la courbe de clearance représente en fait plus de deux secteurs hémodynamiques.

En résumé : les techniques type KETY et SCHMIDT de mesure du débit cérébral global sont parfaitement complémentaires des techniques métaboliques, mais elles ne permettent pas d'étudier les variations locales de débit. Elles nécessitent en outre une spoliation sanguine assez importante qui n'est pas toujours sans inconvénient pour le patient : cet inconvénient peut toutefois être évité par l'utilisation de l'hydrogène selon la technique de MEYER.

Les techniques type LASSEN et INGVAR, ont l'avantage de saisir les variations locales de débit. Mais elles exigent une ponction de l'artère carotide interne, et le traitement mathématique des courbes fait apparaître une certaine imprécision des mesures pouvant entraîner des erreurs dans les comparaisons.

D'autre part, ces techniques ne fournissent pas de mesure du débit sanguin global sauf si l'on utilise les gamma-caméras.

Enfin, ces deux types de technique ont en commun deux inconvénients :

- d'une part, il s'agit d'examens longs, demandant 10 à 15 minutes ;

- d'autre part, leur validité n'est assurée que si le débit sanguin reste constant pendant la durée de la mesure, ce qui n'est pas forcément toujours le cas lorsqu'on administre certaines drogues.

1.2. - Les techniques métaboliques sont actuellement mieux codifiées et plus précises que les techniques hémodynamiques ;

Elles sont basées sur l'étude des différences artério-veineuses cérébrales. Elles nécessitent donc des prélèvements effectués au niveau, d'une part, d'une artère systémique, et d'autre part, au niveau du golfe de la veine jugulaire interne qui peut être soit ponctionnée par voie transcutanée selon la technique de MYERSON, soit cathétérisée à partir des veines du pli du coude selon la technique proposée par ESPAGNO et, plus récemment, par MEYER.

Les perturbations métaboliques concernent essentiellement le métabolisme du glucose. Les principaux paramètres étudiés sont donc ceux de la glycolyse aérobie : glucose et oxygène mais aussi les paramètres intermédiaires : acide pyruvique et acide lactique, résultats de la phase anaérobie et CO_2 , terme ultime du cycle de Krebs.

A partir des valeurs ainsi mesurées, on calcul divers coefficients :

- différence artério-veineuse cérébrale en glucose et coefficient d'extraction du glucose dont les valeurs normales sont respectivement de l'ordre de 10 mg % et de 0,1 ;

- différence artério-veineuse cérébrale en oxygène et coefficient d'extraction de l'oxygène dont les valeurs normales sont respectivement de l'ordre de 6,5 vol % et de 0,30 ;

- quotient respiratoire dont la valeur normale, très proche de l'unité, traduit une utilisation presque exclusive de glucides ;

- quotient d'utilisation du glucose $\frac{C}{O}$ qui est égal au rapport des différences artério-veineuses cérébrales en glucose et en oxygène. Chez le sujet normal, sa valeur est de l'ordre de 1,40 ;

- différences artério-veineuses cérébrales en acide lactique et en acide pyruvique, habituellement de l'ordre de 0,8 mg % et de 0,10 mg % et leur rapport.

Dans certaines circonstances particulières, d'autres substrats peuvent être utilisés : acides aminés et corps cétoniques comme l'a montré récemment GOTTSTEIN.

Enfin, les études métaboliques doivent comporter la détermination des paramètres de l'équilibre acido-basique et notamment des pO_2 , pCO_2 et pH sans lesquels il n'est pas possible d'interpréter correctement les données hémodynamiques.

Sans entrer dans le détail des techniques, il est utile de préciser certains points. Certains paramètres, glucose, acide lactique et acide pyruvique, peuvent être dosés d'une manière continue. Si le procédé utilisant des prélèvements successifs conservent tout leur intérêt dans l'étude des états stables, les techniques de dosages continus sont néanmoins préférables car elles sont plus

précises et permettent de réaliser diverses épreuves dynamiques.

Celles-ci, notamment l'épreuve de charge en glucose, sont certainement appelées à prendre une importance grandissante.

En ce qui concerne l'acide pyruvique et l'acide lactique, le quotient des différences artério-veineuses prend des valeurs différentes selon que l'on utilise des méthodes de dosage chimique ou enzymatique.

Les contenus en oxygène et en gaz carbonique ne peuvent être dosés d'une manière continue. Mais une simplification pratique récente a été obtenue par le remplacement de la technique classique de VAN SLYKE et de ses dérivés par des techniques oxymétriques ou utilisant les piles à combustion.

En résumé, sur le plan métabolique, nous disposons actuellement d'un ensemble cohérent de méthodes permettant une exploration logique et assez complète du métabolisme énergétique. Deux critiques peuvent cependant être formulées :

- le bilan effectué n'est qu'un bilan global du métabolisme cérébral. Les études localisées doivent obligatoirement être faites à crâne ouvert ;

- le bilan ne prend sa pleine signification que couplé avec une mesure du débit sanguin cérébral permettant de calculer les consommations d'oxygène et de glucose.

2. - Avant d'étudier la perturbation du débit sanguin et du métabolisme énergétique du cerveau chez les vasculaires cérébraux, il convient de rappeler quelques notions d'ordre général chez le sujet normal.

2.1. - Chez le sujet normal :

Dans les conditions basales (et, en particulier, pour une paCO₂ de 40 mmHg) ; le DSC a une valeur moyenne de 54 ml/Mn/100 g de substance cérébrale et la différence artério-veineuse cérébrale en O₂ de 6,5 volume %. Ces données permettent le calcul de la consommation d'oxygène du cerveau (CMRO₂ des auteurs anglo-saxons, cons. O₂ de nos publications). Elle est égale au produit du débit sanguin cérébral par la différence artério-veineuse cérébrale en oxygène.

$$\text{Cons. O}_2 = \text{DSC} \times (\text{A} - \text{V}) \text{ O}_2$$

Chez le sujet normal, on a donc :

$$\text{Cons. O}_2 = \frac{54 \times 6,5}{100} = 3,5 \text{ ml/mn/100 g de substance cérébrale.}$$

L'étude de ces paramètres dans les diverses conditions physiologiques, montre une remarquable stabilité. Le sommeil, l'activité cérébrale intense semblent sans influence sur les chiffres ci-dessus. De même, la circulation cérébrale apparaît, dans une très large mesure, comme autonome par rapport aux conditions hémodynamiques générales. Il n'a jamais été observé d'augmentation du débit sanguin cérébral au cours de l'hypertension artérielle et l'hypotension n'entraîne de chute du débit qu'à partir de pression artérielle moyenne inférieure à 70 mmHg.

Il est donc possible de parler "d'autorégulation" de la circulation cérébrale, qui se distingue ainsi fondamentalement des autres circulations locales et qui peut être considérée comme une circulation protégée. Il n'est donc pas étonnant de constater que les seuls facteurs de variation du débit sanguin cérébral sont les facteurs humoraux, le plus important d'entre eux étant la $paCO_2$. Ainsi, l'inhalation d'un mélange gazeux contenant 5 % de CO_2 fait augmenter le débit sanguin cérébral de plus de 50 %. Mais cette augmentation s'accompagne d'une diminution de la différence artério-veineuse cérébrale en O_2 , de telle manière que leur produit, la consommation d'oxygène du cerveau, reste constant.

De même, si par une hyperventilation pulmonaire, on abaisse la $paCO_2$ aux alentours de 30 mmHg par exemple, on observe une diminution du débit sanguin cérébral et une augmentation de la différence artério-veineuse cérébrale en O_2 , mais la consommation d' O_2 du cerveau reste constante.

On observe des variations comparables bien que moins intenses sous l'action des variations de la paO_2 et du pH artériel.

En résumé, chez le sujet normal, toute variation du débit sanguin cérébral s'accompagne d'une variation inverse de la différence artério-veineuse cérébrale en O_2 , assurant la constance de la consommation d'oxygène du cerveau.

C'est donc bien ce dernier paramètre qui est le plus important et le débit sanguin cérébral apparaît seulement comme un des facteurs contribuant à la constance de la consommation d'oxygène.

2.2. - Chez le vasculaire cérébral, il convient tout d'abord de distinguer une période particulière de brève durée, ne dépassant pas 3 jours, correspondant à la phase d'installation de l'accident vasculaire cérébral. Au cours de cette période, on observe plusieurs syndromes comportant des perturbations localisées de la circulation soit à type de débit de luxe, soit à type de perte de l'autorégulation, soit à type de vasoparalysée, soit associant deux ou plusieurs d'entre elles (AGNOLI, 1972).

En dehors de cette période, le comportement hémodynamique et métabolique du cerveau du vasculaire cérébral est bien établi.

D'une manière générale, et pour des valeurs de $p\text{aCO}_2$ de 40 mmHg, le débit sanguin cérébral global est abaissé. Cet abaissement est de l'ordre de 30 %, mais il est d'autant plus marqué que l'atteinte clinique est plus sévère. Mais, quelle que soit la nature et la localisation des lésions, il n'a pas été mis en évidence de variations locales de débit. A cette chute du débit sanguin cérébral, la différence artério-veineuse cérébrale en oxygène réagit de deux manières différentes.

Dans 20 % des cas, la différence artério-veineuse est elle aussi abaissée. Il en résulte un véritable effondrement de la consommation d'oxygène du cerveau. Il s'agit de cas cliniquement très graves.

Dans 80 % des cas, on observe une augmentation de la différence artério-veineuse en oxygène, qui réagit donc comme le sujet normal. Mais, et c'est là le point capital, cette augmentation ne parvient pas à rétablir une consommation d'oxygène normale, celle-ci restant inférieure à 3 ml/mn et pour 100 g de substance cérébrale.

Si, chez ces sujets, on fait augmenter la $paCO_2$, on observe une augmentation du débit sanguin cérébral, mais la différence artério-veineuse en oxygène s'abaisse de telle manière que la consommation d'oxygène reste abaissée à sa valeur initiale.

Tous ces faits montrent que la maladie vasculaire cérébrale ne peut être réduite à des problèmes de débits et de tuyauterie, et qu'elle comporte une composante métabolique qui est peut être la plus importante et sur laquelle il convient d'agir au même titre que sur les composantes hémodynamiques.

3. - Principales notions concernant la pharmacodynamie de la circulation cérébrale. Essai de classification des drogues.

Un certain nombre de considérations théoriques ont été faites sur la pharmacodynamie de la circulation cérébrale. Nous les rappellerons avant de décrire les principales classifications qui ont été proposées.

3.1. - Considération théorique.

Si nous restons dans les limites du sujet que l'on nous a demandé de traiter, celui des médicaments qui agissent sur la circulation cérébrale, il faut tout d'abord préciser que la notion de vaso-régulateurs cérébraux est préférable à celle de vasodilatateurs, car on ne recherche pas toujours l'augmentation mais la stabilisation du flux cérébral à un niveau normal ; il est même parfois inutile et même dangereux de provoquer une vasodilatation cérébrale que l'on pourrait alors dénommer maligne.

Epruntons à LAZORTHES, un schéma de régulation du débit sanguin cérébral, avec comme centre l'équation :

$$\text{Débit cérébral} = \frac{\text{Pression de perfusion}}{\text{Résistance périphérique.}}$$

Celle-ci permet de classer les modificateurs de débit selon le tableau 1.

Théoriquement, on peut définir principalement les rhéoleptiques, modérateurs, et les rhéoanaleptiques, redresseurs de débit.

Nous parlerons peu des premiers qui sont des hypotenseurs (tels les ganglioplégiques), utilisés dans les cas de rupture vasculaire cérébrale. Toutefois, des vasoconstricteurs, telle l'ergotamine, peuvent être employés pour lutter contre l'hypertension intracrânienne, origine de certaines céphalées, et due à une dilatation de vaisseaux extra ou intracrâniens.

Les rhéo-indifférents ne modifient pas le débit, l'hypotension qu'ils engendrent étant compensée par une vasodilatation due à une diminution de la résistance vasculaire.

Les rhéo-orientables augmentent ou diminuent le débit, suivant que leurs effets sur la résistance vasculaire entraînent une vasodilatation compensant ou non l'hypotension qu'ils provoquent.

Enfin, les rhéoanaleptiques sont des médicaments intéressants dans les cas de déficit circulatoire. Pour améliorer l'irrigation d'un territoire, on peut, suivant la formule :

$$D = \frac{P}{R}$$

- augmenter le débit systolique par stimulation cardiaque, entraînant une élévation de la pression de perfusion et du débit sanguin de façon semblable dans tous les circuits locaux ;

- dévier le sang d'un territoire vers un autre par effets vasomoteurs localisés, une vasoconstriction dans un secteur entraînant, dans un autre, une augmentation de la pression de perfusion et une vasodilatation.

On peut ainsi partager les rhéoanaleptiques cérébraux en deux ensembles de substances. Les premières augmentent le débit cardiaque ; elles sont importantes ; c'est le cas des substances sympathomimétiques qui présentent, de plus, une action vasoconstrictrice ; celle-ci devrait contrecarrer l'effet rhéoanaleptique, mais, étant très faible au niveau central, elle contribue au contraire à chasser le sang vers le cerveau. Le deuxième groupe modifie la résistance périphérique de façon aussi élective que possible au niveau central (vasomoteurs cérébraux).

Le problème des vasomoteurs cérébraux est très ancien. Déjà en 1850, ROY et SHERRINGTON doutaient de leur existence, mais BAYLISS et HILL l'admettaient, alors que FORBES ET GOBB ne leur accordaient qu'un effet modéré ; BOVET et collaborateurs en ont fait une mise au point en 1960.

Les idées ont bien évolué ; récemment PRATESI, tenait les propos suivants :

"Selon les concepts traditionnels et conventionnels, on entend, par vaso-activité d'un médicament, exclusivement son action sur la vaso-motricité et donc son pouvoir de modifier directement le calibre des vaisseaux. Il est particulièrement nécessaire, au contraire, d'inclure et de distinguer d'autres actions très importantes :

- action sur l'équilibre entre les phénomènes de coagulation et de fibrinolyse,

- action sur la physiopathologie des endothéliums des vaisseaux en général et des capillaires en particulier".

Ces phrases sont citées pour préciser que, parlant plus particulièrement de la vasomotricité, nous n'abordons pas d'autres possibilités de prévention des troubles circulatoires dont les conditions d'étude restent à préciser ; par exemple, l'action de certains dérivés, en particulier indoliques, au niveau de la liaison astrocytaire entre les capillaires et le neurone, rejoignant ainsi les substances à activité métabolique dont j'ai parlé précédemment.

Si on limite le sujet aux vasorégulateurs, on se trouve en face de produits de groupes pharmacologiques divers agissant par des mécanismes variés.

Pour les vasodilatateurs généraux, ceux-ci sont classiquement les suivants :

- action dépressive sur les centres vasomoteurs,
- effet périphérique :
 - . sensibilisant des zones réflexogènes cardio-pulmonaires,
 - . ganglioplégiques ;
 - . stimulant du parasympathique et des récepteurs cholinergiques,
 - . bloquant les récepteurs -adrénergiques vasoconstricteurs,
 - . stimulant des récepteurs - adrénergiques vasodilatateurs,

- . sympathopliégique,
- . myolytique sur la fibre lisse vasculaire, interférant avec l'ion calcium.

Précisions qu'une substance peut posséder simultanément des propriétés à effets opposés ou complémentaires. Selon SCHMITT et collaborateurs, les substances vasodilatatrices périphériques peuvent ne pas modifier ou même diminuer l'irrigation d'un territoire suivant leur effet sur le débit cardiaque. Aussi, les sympathopliégiques et myolytiques, à fortes doses, provoquent une stase au niveau veineux entravant la circulation de retour et diminuant les débits cardiaque et périphérique. Par contre, aux faibles posologies, la dilatation des parois du sinus carotidien et de la crosse aortique entraîne une moindre sollicitation des barocepteurs. Il en résulte une activation sympathique et une inhibition parasympathique avec, en corollaire, un accroissement du débit cardiaque.

Si nous posons le problème des vasorégulateurs cérébraux, nous constatons que ceux-ci comportent des caractéristiques particulières :

- l'action dilatatrice n'est pas toujours favorable ; elle doit être relativement spécifique du système circulatoire du cerveau, pour éviter ce qu'on appelle "le vol intracranien", lorsqu'un territoire vasculaire périphérique relâché attire à lui une masse sanguine au détriment du cerveau ; et, même à ce dernier niveau, les zones saines peuvent porter préjudice aux tissus ischémiés, quand on fait agir un vasodilatateur.

En effet, par suite d'une acidose ischémique, on assiste à une vasoplégie dans les zones lésées, rendant illusoire l'activité médicamenteuse au niveau recherché ; l'effet vasodilatateur ne peut alors s'exercer qu'au niveau des zones cérébrales saines.

A l'inverse, la noradrénaline, stimulant cardiaque, est plus constructive des vaisseaux extracrâniens qu'intracrâniens ; elle entraîne, chez ces derniers, une relaxation passive qui a été utilisée en thérapeutique, en association avec des substances

- bloquantes spécifiques du territoire cérébral ; d'autres hypertenseurs ont été également employés pour restaurer une pression, donc un débit, dans l'apoplexie cérébrale :

- les corps - stimulants, qui agissent davantage au niveau capillaire, semblent plus intéressants que les - bloquants, l'action de ceux-ci étant rapportée, en partie, selon PRATESI à la prédominance secondaire des récepteurs ;

- la composante hypotensive doit être nulle, ou tout au moins réduite, puisque le débit sanguin cérébral est, nous l'avons vu, fonction de la pression de perfusion ; c'est pourquoi les P.S.M. sont d'utilisation difficile ;

- le volume intracrânien étant fixe, il faut maintenir une pression intracrânienne ainsi qu'un débit sanguin stables ; la notion de vaso-régulateur cérébral doit être ainsi substituée à celle de vasodilatateur ; une augmentation intempestive du débit cérébral serait en effet à l'origine de céphalées levées, telles les migraines, par des vasoconstricteurs ;

- il importe également que l'activité s'exerce sur les gros troncs artériels, permettant de conserver une autorégulation au niveau de la microcirculation ;

- un médicament actif doit laisser la possibilité d'une variation du débit cérébral sous l'influence de modifications de la $p\text{CO}_2$, sans quoi il en résulterait une paralysie d'un système d'auto-régulation essentiel ;

- enfin, un autre élément doit être souligné ; l'action recherchée étant une amélioration du métabolisme du tissu nerveux, en particulier du neurone, l'intérêt de substances permettant d'accroître les échanges hémato-encéphaliques et les processus biochimiques sera considérable.

En résumé, l'amélioration du fonctionnement cérébral peut provenir :

- d'un phénomène hémodynamique permettant la normalisation globale ou locale de l'apport sanguin,

- d'un processus biochimique au niveau capillaire ou cellulaire, permettant une meilleure oxygénation et nutrition du système nerveux.

En tenant compte de ces considérations théoriques, on serait tentés de partager, du point de vue pharmacodynamique, les médicaments de la circulation cérébrale en :

3.2. - Classification pharmacologique :

- produits myolytiques de la fibre lisse vasculaire, à électivité cérébrale ; ils sont de moindre importance théorique, les artères céphaliques étant peu riches en muscles lisses, et seraient intéressants contre les spasmes, surtout de pathogénie embolique ;

- produits actifs sur la régulation nerveuse du diamètre vasculaire :

. dépresseurs des centres vasomoteurs,

. bloquants des récepteurs - adrénergiques, stimulants des récepteurs - adrénergiques,

. ganglioplégiques, sympathoplégiques,

. cholinergiques, accroissant, à faible dose, les débits cardiaque et cérébral,

. vasoconstricteurs, déplaçant la masse sanguine vers le territoire cérébral ; paradoxalement ce groupe est intéressant, vu le faible tonus vasoconstricteur cérébral ;

- produits augmentant le débit cardiaque systolique ;

- produits à action métabolique sur l'endothélium capillaire ou sur la liaison capillaire-neurone (astrocyte) ;

- produits agissant sur l'équilibre entre les phénomènes de coagulation et de fibrinolyse.

Les autres modes d'action possibles pouvant entrer en jeu sont sans doute de moindre importance (stimulant central, par exemple, l'augmentation de l'activité corticale entraînant un besoin sanguin accru et donc un débit élevé). En pratique, ce schéma est

trop rigide, car beaucoup de molécules présentent plusieurs types d'action ; il est possible, alors de ne retenir que l'effet prédominant, lorsqu'il peut être individualisé sans réserve.

3.3. - Classification chimique :

En adoptant une classification chimique, on s'aperçoit que des structures très diverses semblent intéressantes, sans qu'il soit toujours possible d'établir des règles reliant la constitution chimique à l'activité pharmacodynamique.

Citons, sans vouloir être exhaustif, quelques-uns des corps proposés dans la thérapeutique des affections de la circulation cérébrale, sans préjuger de la réalité de leur effet pharmacodynamique ou clinique. Nous verrons que depuis la revue qu'en a fait SOKOLOFF, plusieurs molécules intéressantes ont fait leur apparition.

3.3.1. - Substances de synthèse organique :

On peut les répartir en plusieurs groupes suivant leur mode d'action et leur structure chimique :

- produits à effet myolytique.

Ce sont généralement des esters dont les principaux sont les suivants :

- . le cyclandélate à activité musculotrope pure ;
- . l'hexabendine qui augmente le débit par effet relaxant sur la fibre musculaire lisse. Il est surtout utilisé au niveau cardiaque car il diminuerait la dégradation de l'adénosine en métabolites inactifs, l'adénosine libérée en cas d'anoxie ayant des propriétés vasodilatatrices ;

. le naftidrofuryl, substance très récente, est riche de propriétés pharmacologiques : ganglioplégiques, sympathoplégiques, anti-sérotonine, anti-bradykinine (ces deux substances étant libérées par les tissus ischémiés). De plus, on observerait une action sur les - lipoprotéines sériques, et une inhibition de l'agré-gation plaquettaire ;

. le cétiédil, le plus récent de ces substances myolyti-ques.

On rapprochera de ces corps le dichloroéthanoate de di - isopropylamine qui, par ses propriétés vasodilatatrices, fa-voriserait la circulation de suppléance et rétablirait des échanges respiratoires.

Enfin, peuvent être incluses dans ce groupe de substances anti-histaminiques comme la chloropyramine ou la cinnarizine ; celles-ci, en plus de ses propriétés myolytiques directes sur les vaisseaux cérébraux, les rend moins sensibles aux spasmogènes endogènes telle l'angiotensine, et présente une action métabolique locale en augmen-tant dans le sang vertébral la pCO_2 , facteur de vasodilatation.

- bloquants des récepteurs - adrénergiques.

Dans cette série, on trouve des substances peu utilisées, en particulier la tolazoline et la phentolamine, mais également des corps intéressants : le bencyclan, le moxisylyte, l'oxylidine, et plus récemment, le benfurodil et le vadilex, le dernier introduit en thérapeutique.

- excitants des récepteurs - adrénergiques.

Quatre substances, possédant une structure apparentée à celle des catécholamines, ont une activité - stimulante ; elles ont des propriétés stimulantes cardiaques et vasodilatatrices au niveau cérébral. Ce sont : l'isoxsuprine (également - bloquant), la buphénine, le baméthan, le pipratécol.

- modificateurs de circulations locales.

Enfin, deux substances, introduites récemment, n'ont pas encore de mode d'action pharmacologique très précisé : le LA 1221 et le piribendil, qui semblent entraîner une vasoconstriction viscérale abdominale, donnant une vasodilatation et une augmentation du débit cérébral, par autoredistribution de la masse sanguine ou par inhibition sympathique réflexe.

3.3.2. - Substances apparentées à des corps biologiques :

Des substances apparentées à des corps biologiques ont été proposées dans le traitement des affections vasculaires cérébrales. Elles sont diverses dans leur structure et leurs actions pharmacologiques (principalement métaboliques).

- Des médiateurs chimiques : l'acétylcholine, et ses dérivés à action plus prolongée, sont des vasodilatateurs artériolaires agissant surtout dans le domaine viscéral ; leur utilisation est très limitée au niveau cérébral en raison de l'hypotension artérielle qui

résulte souvent de leur emploi. L'adrénaline et les substances sympathomimétiques sont des vasoconstricteurs plus intenses au niveau périphérique qu'au niveau cérébral et peuvent donc chasser la masse sanguine vers des zones ischémiées du cerveau. Cet usage est évidemment limité à des cas bien précis.

- Des corps apparentés chimiquement aux vitamines, en particulier des dérivés de l'acide nicotinique. Ce corps, comme son ester du diéthylaminoéthanol, est lui-même vasodilatateur artériolaire et capillaire par effet myolytique. Il en résulte une augmentation du gradient de pression facilitant l'ouverture de collatérales. Il possède, de plus, des propriétés biochimiques en stimulant la fibrinolyse et en activant le métabolisme glucidique. Certains de ces dérivés, tels que le nicométanal, favoriseraient, de plus, l'assimilation du glucose C_{14} par les tissus nerveux.

Le nicotinate de xantinol diminue la résistance périphérique par dilatation capillaire. C'est également un activateur du système fibrinolytique, par mobilisation des lipokinasés, et des co-enzymes respiratoires, en augmentant la synthèse de NAD. On note également une action clarifiante sur les lipides sanguins.

Des substances à activité vitaminique, B_1 , B_6 , C et P ont été proposées, ainsi que le glyoxylate de pyridoxine. Ce dernier corps inhibe, in vitro, la respiration tissulaire, assurant ainsi l'économie des substrats. Il transforme l'oxalo-acétate en oxo-malate, inhibiteur compétitif pour l'aconitase, et agit également au niveau du transfert du groupement acétyl. In vivo, on constate

une activation ventilatoire accompagnée d'une réduction de la consommation d'oxygène par l'animal.

- Des polypeptides : ils ont fait preuve également d'activité vasodilatatrice. Certains sont même utilisés en thérapeutique pour cette propriété, en particulier : la kallicréine, enzyme libéré par le pancréas et les glandes salivaires à partir du kallicréinogène. Normalement inactivée par l'inhibiteur de Frey dans le sang, elle est libérée de son complexe dans les territoires ischémiés, en raison de l'hypercapnie ou de l'acidose tissulaire. La kallicréine libre active le kininogène, protéine à poids moléculaire élevé, en kinines vaso-actives telles que la kallidine (décapeptide). Celle-ci, ultérieurement, est dégradée par une carboxypeptidase (kallidinase) en nonapeptide par perte de l'arginine terminale. Cette kallicréine est utilisée également comme facteur de régénération tissulaire. Elle accélérerait le "turn over" des mucopolysaccharides, en favorisant le catabolisme des produits de dépolymérisation de la substance fondamentale. La kallicréine est utilisée seule ou associée à un facteur pseudo-vitaminique, l'hexanicotinate de méso-inositol. Ce dernier produit est un dilatateur vasculaire par diminution de l'excitation des centres vasomoteurs, diminution de la libération des médiateurs vasoconstricteurs surrénaliens et effet sur le métabolisme.

Un autre polypeptique, l'élédoïsine, extrait des glandes salivaires de poulpes et reproduit par synthèse, est proposé par PRATESI pour ses propriétés fibrinolytiques indirectes.

Des nucléosides naturels peuvent être également cités, tels que l'adénosine et ses esters phosphoriques. On sait que l'adénosine et l'A.T.F., en particulier, dilatent les vaisseaux, et ont été utilisés par divers auteurs.

3.3.3. - Substances d'origine végétale et apparentées :

Des substances d'origine végétale, produits définis ou extraits de plantes, ont fait l'objet d'utilisation thérapeutique dans le domaine de la circulation. Au niveau cérébral, on a proposé en particulier :

- des dérivés des chromones comme certains flavonoïdes, protecteurs des endothéliums,

- des dérivés de coumarines à action myolytique, comme la provismine,

- des alcaloïdes :

- . des alcaloïdes dérivés de la xanthine : telle la théophylline dont l'action est discutée, bien que certains composés soient considérés comme actifs,

- . des alcaloïdes à noyau quinoléine (viquidil) ou iso-quinoléine comme la papavérine et ses dérivés (myolytiques); cet alcaloïde, toutefois, s'il accroît le débit de l'artère carotide interne, diminue, par contre, celui de la vertébrale,

- . des corps à noyau indolique. Ceux-ci forment le plus important ensemble de substances d'origine végétale actives sur la circulation cérébrale. Les alcaloïdes utilisés proviennent

soit du Rauwolfia (Raubasine), de l'ergot de seigle (ergotamine, hydergine, etc), ou de la Vinca (vincamine). Nous avons réalisé, très récemment, une revue de ces substances. Elles sont très intéressantes car d'emploi thérapeutique courant.

C O N C L U S I O N

Au terme de cette revue générale, il apparaît qu'il existe de nombreux moyens d'explorations de la circulation et du métabolisme énergétique du cerveau chez l'homme. Bien que non encore parfaitement codifié, dans leurs avantages et inconvénients respectifs, ces techniques ont permis d'établir un certain nombre de notions physiopathologiques d'un intérêt indiscutable en pathologie vasculaire cérébrale. On sait notamment que chez les vasculaires cérébraux le débit sanguin cérébral et la consommation d'O₂ sont diminués.

Il s'agit là d'un critère objectif pouvant permettre l'appréciation de l'effet des drogues, dans ce domaine en effet les conceptions restent encore imprécises et tout moyen technique susceptible de clarifier le problème mérite d'être utilisé.

Notre objectif n'a pas été d'ordre théorique mais essentiellement pratique. Nous nous sommes posés deux questions : est-il possible de modifier à l'aide de certaines drogues, le débit sanguin cérébral, et le métabolisme énergétique du cerveau ?

Quels sont les problèmes posés par l'utilisation des techniques hémodynamiques et métaboliques pour des études pharmacodynamiques chez l'homme ?

B. - MATERIELS ET METHODES.

1. - Les sujets.

2. - Les drogues.

- 2.1 - Papavérine
- 2.2 - Hydergine
- 2.3 - SEN 60
- 2.4 - Isoxupirine (Duvadilan)
- 2.5 - Meclofenoxate (Lucidril)
- 2.6 - Dipyridamol (Persantine)
- 2.7 - ANP 35-48 (Anphar)
- 2.8 - 61-91 R et C
- 2.9 - Benfurodil (Eucilat)
- 2.10 - 53-14 C (Euclidan)
- 2.11 - Kallicréine (Kalléon)

3. - Mode d'administration et grandeurs de mesures.

MATERIELS et METHODES.

1. - Les sujets.

Cette étude porte sur 96 examens réalisés chez 91 sujets des deux sexes. L'âge moyen de cette population est de 60 ans, avec des écarts extrêmes allant de 35 à 87 ans. Elle se répartit en 78 vasculaires cérébraux, 7 sujets atteints d'affections non vasculaires du cerveau et 6 sujets normaux. Les vasculaires cérébraux peuvent eux-mêmes se répartir en sujets atteints d'affections thrombotiques, telles que thrombose de la carotide ou de la sylvienne, en sujets atteints d'accidents vasculaires localisés, sans thrombose radio-visible, en vasculaires diffus, et en sujets conscients et en sujets comateux.

2. - Les drogues.

L A P A P A V E R I N E

I - GENERALITES.

Isolée par MUNCK en 1848 parmi les alcaloïdes de l'opium, la Papavérine possède des propriétés vaso-dilatatrices par action relaxante sur toute la musculature lisse.

II - ACTION CLINIQUE.

L'action de la Papavérine en pathologie vasculaire cérébrale semble justifiée par son emploi universel. RUSSAK et ZOHMANN (1948) la préconisent pour les angio-spasmes cérébraux. LEREBOUTET note son innocuité et son action anti-spasmodique cérébrale. Beaucoup d'auteurs cependant notent son inefficacité : MAINZER ne lui attribue aucun succès dans les accidents vasculaires récents. De même, HANGARTER qui lui préfère l'Euphyline, REISNER, etc...

Certains auteurs, COOPER et MORELLO (1953), DESCUNS (1957), préconisent la voie intra-artérielle, que PRATESI et coll. (1949) déconseillent. Il est vraisemblable cependant, d'après les travaux cités plus haut, qu'elle devrait aboutir à des effets significatifs.

Dans l'ensemble cependant, tous les cliniciens reconnaissent à la Papavérine, en matière de pathologie vasculaire cérébrale, une action peut-être inégale, mais en tout cas certaine.

III. - ACTION SUR LA CIRCULATION CEREBRALE.

Il est admis par tous les auteurs qu'elle dilate les vaisseaux cérébraux. Ceci a pu être affirmé par les méthodes directes d'observation au hublot, ou les contrôles thermo-électriques (GLUBER et ROBERTS, 1926 ; SCHNEIDER, 1934). Par ailleurs, des modifications angiographiques ont été notées après injection intraveineuse de la Papavérine (PRATESI, LAZORTHES et coll.) ou intracarotidienne (PRATESI). L'action semble indépendante de modifications générales, puisque, dans l'ensemble, la Papavérine semble accélérer le débit, alors que la tension artérielle subit une certaine chute.

En ce qui concerne les mesures de débits, de nombreux auteurs s'y sont attachés, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

A) - Chez l'animal :

GOTTSTEIN, en injectant par voie intraveineuse 0,1 à 0,5 mg de Papavérine par kilo de poids, fait monter le débit vertébral du chat de 50 à 80 %, pour une ou deux minutes, ceci malgré une chute concomitante de la tension artérielle, qui se relève d'ailleurs rapidement, au bout de une à deux minutes.

Par voie intra-artérielle (GOTTSTEIN), elle apparaît chez l'animal comme le plus puissant des vaso-dilatateurs, puisque, avec des doses allant de 1/16e à 1/2 mg par kilo, il a été noté, dans la presque totalité des cas, une augmentation du débit d'en moyenne 200 %, qui s'estompe en 4 à 10 minutes.

Des effets aussi importants n'ont jamais été observés avec une autre drogue.

B) - Chez l'homme :

Travaux antérieurs :

D'après GOTTSTEIN :

- la perfusion intraveineuse de 8 cg de Papavérine n'entraîne pas de modifications statistiques du débit, malgré une augmentation certaine des chiffres (de 55,6 à 61,5) ;

- la consommation d'oxygène reste inchangée (de 3,28 à 3,29) ;

- la tension artérielle est peu modifiée.

C'est à de semblables résultats qu'aboutissent SCHEINBERG et SCHENKIN.

La perfusion intra-carotidienne a été pratiquée par GOTTSTEIN, chez 12 sujets vasculaires, à la dose de 2 à 4 mg par minute. Les résultats concordent bien avec l'expérimentation animale :

- le débit sanguin passe de 46,8 à 62,1 ;

- la différence artério-veineuse en oxygène passe de 6,2 à 4,8 ;

- la consommation d'oxygène reste constante ;

- la résistance vasculaire est abaissée de 2,4 à 1,7.

L ' H Y D E R G I N E

I - GENERALITES.

Depuis les études de DALE, les alcaloïdes de l'ergot ont toujours présenté un grand intérêt pharmacologique. STOLL a montré que l'alcaloïde principal, l'ergotoxine, n'est pas un corps unique, mais associe ergocornine, ergochristine et ergokryptine. L'Hydergine est une préparation contenant, à parties égales, ces trois corps sous forme de di-hydrodérivés ; ainsi, par cette modification, l'Hydergine a-t-elle perdu la plus grande part des propriétés lissotoniques de l'ergotoxine, ainsi que sa toxicité.

Elle est une drogue inhibitrice des centres vaso-moteurs, et adrénosympathicolytique.

II - ACTION CLINIQUE.

L'action de l'Hydergine semble se fonder sur des travaux sérieux et des résultats unanimement admis. Soit par voie orale, soit par voie parentale, elle améliore, sur le plan subjectif, les signes de la maladie vasculaire ou hypertensive en général.

Elle semble avoir également un effet intéressant dans l'hypertension (soit que l'on veuille modérer une hypertension artérielle chronique, soit que l'on veuille faire chuter une poussée tensionnelle dangereuse). A cet égard, l'association avec la Procaïne (LAZORTHES) semble potentialiser ces effets, et peut être utilisée dans un ictus par hémorragie cérébrale.

Elle peut parallèlement être conseillée dans les foyers de ramollissement (HADORNE et STRICKI, GERAUD), à condition de contrôler son rôle hypotenseur. Ainsi, "l'Hydergine paraît être le seul vaso-dilatateur également indiqué dans l'hémorragie et dans la thrombose" (LAZORTHES).

III - ACTION SUR LA CIRCULATION CEREBRALE.

A) - Chez l'animal :

1) Déjà les dérivés de l'ergot avaient été l'objet de travaux :

- le tartrate d'ergotamine (Gynergène) était capable de prévenir un degré mineur de constriction piale induit par une excitation électrique du sympathique cervical chez le chat ;

- l'ergotoxine :

- . en injection intraveineuse chez le chat normalisait les vaso-contractions observées normalement par stimulation du sympathique cervical et augmentait le flot hypothalamique mesuré au thermocouple ;
- . en injection intra-carotidienne, elle entraînait des effets variables sur le cortex pariétal et les muscles extracraniens du chat. (De petites doses augmentent le flot, de grosses doses le diminuent).

DUMKE et SCHMIDT, mesurant le débit au "bubble-flow-meter" chez le singe anesthésié, ne notent cependant pas de modifications sensibles du débit.

2) Les di-hydrodérivés et l'Hydergine montrent, dans toutes les expérimentations, des résultats plus constants.

SCHEINERDER et KIEMENS (1951) notent, chez le chien anesthésié, que l'injection intraveineuse d'Hydergine augmente le débit cérébral, artificiellement abaissé par hyperventilation.

ROTHLIN, TAESCHER, CERLETTI (1952) notent que l'injection intraveineuse chez le chien et le chat abaisse notablement la résistance cérébro-vasculaire.

L'injection intraveineuse chez le chat cependant n'entraîne pas d'action appréciable sur le débit cérébral mesuré au bubble-flow-meter, sauf dans les quelques cas où il existe transitoirement une poussée tensionnelle ; le débit augmente alors parallèlement à elle et décroît rapidement.

Par contre, l'injection intra-artérielle, à la dose de 50 à 80 % par kilo (GOTTSTEIN) a conduit chaque fois à une augmentation du débit cérébral de 80 à 150 %, sans modification sensible de la pression artérielle. (Nous verrons que ces résultats obtenus chez le chat ne concordent pas avec des résultats donnés par le même auteur, concernant l'homme, ceci étant peut-être dû à des différences de doses).

B) - Chez l'homme :

Travaux antérieurs :

La di-hydroergocornine a été expérimentée chez l'homme (SCHMIDT) et le débit a été vérifié avant et après injection par la méthode du protoxyde d'azote.

Chez des sujets normaux, le débit n'a pas été influencé (de 60 cc/100 g/mn à 55), non plus que la $D(A-V)O_2$, passée de 3,8 à 3,5, cependant que la résistance vasculaire était très légèrement abaissée.

Aux mêmes conclusions arrivent HAFKENSCHIEL et coll.

Des études de débits comparés sous Hydergine ont été faites par Mc CALL et TAYLOR au cours de la toxémie gravidique. Ils ne notent pas de modifications en dehors d'un abaissement relatif de la résistance cérébro-vasculaire.

GOTTSTEIN rapporte le résultat de la perfusion intra-veineuse de 0,6 mg d'Hydergine chez 13 sujets, dont le débit initial est normal (55,4 cc/100 g/mn). Il ne note aucune modification sensible du débit ni de la consommation d'oxygène ; seule peut être retenue une légère diminution de la résistance.

Sur ces 13 sujets, les 5 premiers étaient normotendus, les 8 suivants hypertendus ; la différence initiale des chiffres tensionnels n'a pas paru à GOTTSTEIN modifier les réponses.

Cet auteur a également entrepris une mesure de débit après perfusion intra-carotidienne. (On a noté plus haut que, chez le chat,

il avait mis en évidence de fortes augmentations du débit dans ces mêmes conditions).

La dose injectée en perfusion intra-carotidienne régulière au moyen d'une "Motorspritze" a été de 0,3 mg. Cette dose a été bien supportée : la tension artérielle et la résistance vasculaire ont été peu atteintes, et les chiffres de débit sont restés rigoureusement semblables.

HEYCK (1961) apporte une contribution importante au problème de l'Hydergine et ses résultats sont en contradiction -au moins apparente- avec ceux des autres auteurs avant lui, et rejoignent -nous y reviendrons- les nôtres.

Son étude porte sur 43 malades, et les mesures sont faites suivant la méthode de KETY et SCHMIDT. Les valeurs normales qui étalonnent sa méthode (débit ; 53,7 cc/100 g/mn) sont exactement superposables à celles de KETY et SCHMIDT, unanimement admises.

Le premier groupe de sujets (30 malades) a été soumis à un contrôle de débit avant et après perfusion intraveineuse d'Hydergine. L'injection était de 0,3 à 0,6 mg (1 à 2 ampoules) dans la veine jugulaire interne. Les malades présentaient pour la plupart une sclérose vasculaire cérébrale notable. Certains étaient hypertendus.

Les comparaisons font ressortir :

- pour une diminution moyenne de la P.A. de 11 %,
- un abaissement de 20 % de la résistance cérébro-vasculaire,
- et une augmentation de 28 % du débit sanguin cérébral ;
- la consommation d'oxygène a été peu modifiée.

Tous ces chiffres sont statistiquement valables au seuil de 0,1 %.

Le deuxième groupe de sujets comportait 13 malades, tous artério-scléreux et présentant des signes cliniques évidents de souffrance cérébrale ; leur débit de base était nettement abaissé et leur résistance vasculaire très augmentée.

Ces 13 malades ont reçu quotidiennement 2 ampoules d'Hydergine, pendant une période allant de 5 à 41 jours et le débit a été vérifié avant et après la cure prolongée.

Les comparaisons font ressortir :

- un abaissement relatif de la P.A. moyenne de 7 % ;
- une diminution de la résistance vasculaire de 39 %;
- une augmentation du débit sanguin de 61 % ;
- une augmentation de la consommation d'oxygène de + 44 %.

De l'étude de tous ces cas, l'auteur tire les conclusions suivantes :

- Si les valeurs du débit de départ se situent dans les limites physiologiques, l'Hydergine ne les modifie pratiquement pas.

- Par contre, si les valeurs initiales sont anormales (élevées ou abaissées), l'Hydergine tend à les normaliser, et apparaît finalement comme un régulateur puissant du métabolisme cérébral.

S E N 6 O

Mélange d'Hydergine, Papavérine (déjà étudiées) et Spartéine dont nous allons étudier quelques propriétés pharmacologiques.

LA SPARTEINE :

Alcaloïde du genêt qui possède de nombreuses propriétés dont les plus intéressantes pour notre travail sont les propriétés cardiaques et cardiovasculaires.

La Spartéine est un diurétique déchlorurant, un médicament équilibrant du système nerveux végétatif, neuro-sédatif et eupnogène ; c'est un médicament anti-choc, et pré-anesthésique. Enfin c'est un ocytocique. Mais la Spartéine possède des propriétés cardiaques et cardio-vasculaires qui nous intéressent plus particulièrement ici.

C'est un médicament cardiaque actif dont les effets sur le coeur, par les mécanismes différents qu'ils mettent en jeu, sont susceptibles d'applications thérapeutiques nombreuses et variées. Certes la Spartéine n'est pas un digitalique, mais elle peut compléter heureusement les effets de la digitale et elle constitue dans les périodes intercalaires du traitement digitalique, le meilleur toni-cardiaque d'entretien.

Par ses effets sur l'excitabilité et la conductibilité du faisceau primitif et par son action sur le système nerveux extra-cardiaque, la Spartéine est un puissant cardio-sédatif et son action régulatrice en fait le médicament de choix de toutes les arythmies, palpitations, extra-systoles, crises cardiaques douloureuses.

Enfin, elle possède une action dilatatrice des coronaires et une action-sédative, d'où son utilisation dans le traitement de l'angine de poitrine.

Son action circulatoire n'est pas limitée à des effets uniquement cardiaques, des modifications vasculaires en rapport surtout avec l'action dépressive de l'alcaloïde du genêt sur les synapses ganglionnaires du système nerveux végétatif peuvent survenir et cette action vasculaire de la Spartéine fait apparaître le rôle équilibrant de cet alcaloïde qui agit comme hypotenseur dans les hypertendus spasmodiques, alors qu'il augmente la pression lorsque celle-ci est anormalement basse.

L E D U V A D I L A N .

(ISOXSUPIRINE)

I - GENERALITES.

Dans la série des oxy-éphédrines, a été récemment isolé un dérivé susceptible d'engendrer chez l'animal une forte vasodilatation. BRUCKE et coll. trouvèrent, après injection de Duvadilan, une dilatation des coronaires du chien et des vaisseaux de l'oreille du lapin préalablement soumis à l'action de l'Adrénaline. Cet auteur, sur la foi de cette expérimentation, propose l'emploi clinique de cette drogue dans les perturbations du débit périphérique chez l'homme.

II - ACTION CLINIQUE.

Sur le plan clinique, en effet, des résultats très valables peuvent être retenus dans le traitement des troubles vasculaires périphériques ; l'intensité de ces résultats est nettement supérieure à celle provoquée par d'autres produits. Ces faits ne sont contestés par personne.

A notre connaissance, aucune étude clinique n'a été faite concernant l'action du Duvadilan sur la circulation cérébrale.

III - ACTION SUR LA CIRCULATION CEREBRALE.

A) - Chez l'animal :

GOTTSTEIN, chez le chat, injecte par voie intraveineuse 200 à 600 % de Duvadilan par kilo, et note une chute brutale, mais vite compensée, de la T.A.. Le débit vertébral chute, au début proportionnellement à la chute de pression pour revenir rapidement à son niveau antérieur. De toute façon, il n'est pas, dans l'ensemble, modifié.

L'injection intra-artérielle, chez le chat, pratiquée par le même auteur, entraîne une augmentation temporaire du débit vertébral de 20 à 30 %.

B) - Chez l'homme :

Travaux antérieurs :

GLONING et KLAUSBERGER, à la Clinique Neurologique de Vienne, étudient chez le patient anesthésié les modifications des vaisseaux cérébraux, grâce à l'angiographie filmée avant et après l'injection de 5 mg de Duvadilan intraveineux. Ils notent une diminution du temps de passage du produit de contraste, et ceci, de façon constante, chez trois cérébro-scléreux, de façon inégale chez les autres sujets (normaux ou traumatisés craniens).

GOTTSTEIN a étudié 5 débits successifs après injection intraveineuse de 20 mg de Duvadilan.

Les valeurs du débit passent de 58,1 à 55,8 cc/100 g/mn.

La consommation d'oxygène reste constante à 3,4 cc/100 g/mn.

La résistance vasculaire reste inchangée.

Ces chiffres, on le voit, n'apportent aucune modification significative et ne confirment pas les données des auteurs Viennois.

L U C I D R I L

(MECLOFENOXATE).

I - GENERALITES.

La synthèse du Lucidril a été réalisée en 1959 par THUILLIER (G.), RUMPF (P.) et THUILLIER (J.). Il s'agit de la combinaison de l'acide parachlorophénoxyacétique et du diméthylaminoéthanol.

L'acide parachlorophénoxyacétique appartient au groupe chimique des auxines de synthèse bien connues, en biologie végétale, pour leur action régulatrice sur la respiration cellulaire et le métabolisme glucidique.

Chez l'animal, le nouveau produit possède une action certaine sur le système nerveux central : augmentation de l'activité spontanée, léger abaissement du seuil convulsivant, et, chez le poisson combattant, réaction de combat. L'action sur le système nerveux autonome est, par contre, très modérée.

Sa toxicité est pratiquement nulle.

II - ACTION CLINIQUE.

En accord avec les données précédentes et à la suite des travaux de COIRAULT et de DELAY, de nombreuses publications

mettent en évidence l'action du Lucidril sur les troubles de la conscience.

Une simple énumération va nous permettre de mesurer l'étendue de ses indications.

Retenons l'important travail d'ensemble de MICHON et coll. sur les comas, ceux de M. NAAB et de V. HUDOLIN et coll. sur les syndromes confusionnels, celui de BUGARD enfin sur l'action défatigante de la centrophénoxine dans les cas de fatigue et de surmenage intellectuels.

Chez l'enfant, de bons résultats ont été obtenus dans le traitement de l'anoxie néonatale, des séquelles d'encéphalopathie, des retards scolaires. Une amélioration nette de l'énurésie est en outre très souvent observée.

Les troubles psychiques de la sénescence, sont heureusement influencés.

Une action favorable est également reconnue à l'A.N.P. 235, par LAINE en traumatologie crânienne et par MASTRANGELO au cours de l'éthylisme chronique.

TOUCHARD le considère comme la meilleure substance d'éveil en anesthésiologie et DU CAILAR et TREVENET ont obtenu d'excellents résultats dans des cas d'anoxie cérébrale aiguë, en chirurgie cardiaque.

La variété des états ainsi améliorés constitue un argument en faveur d'une action biologique générale du produit,

d'où l'élargissement de ses indications dans le traitement des lésions neurologiques qu'elles soient centrales ou périphériques.

Mais que savons-nous en fait du mode d'action du Lucidril ?

III - MODE D'ACTION DU LUCIDRIL.

Il est encore mal connu.

Certains résultats expérimentaux, chez l'animal, plaident en faveur d'une action de cette drogue sur le métabolisme cérébral.

Mais, à notre connaissance, chez l'homme, aucun travail n'a permis de confirmer cette hypothèse.

Notre méthode habituelle, en permettant de faire un bilan métabolique global du fonctionnement cérébral, constitue un premier moyen d'approche de cette éventuelle action métabolique du Lucidril.

Chez l'animal :

J. NICKEL, U. BREYER et G. QUADBECK montrent que, sous l'influence du Lucidril, la fixation et l'utilisation du glucose marqué au C14 sont accrues au niveau de toutes les parties de l'encéphale. Cette action est nettement supérieure à celle de diméthylaminoéthanol et à celle de la procaine.

Ces mêmes auteurs mettent en évidence le maintien sous Lucidril d'un rythme E.E.G. normal chez le rat placé en situation d'anoxie.

Cette augmentation de la résistance à l'anoxie est confirmée chez le lapin par A. DEREYMAEKER, F. THEEUWISSEN-LESUISSE, N.P. BUU-HOI et Gh. LAPIERE.

P E R S A N T I N E
- - - - -

(DIPYRIDAMOL)

I - GENERALITES.

La Persantine est un produit de synthèse. Elle appartient au groupe des pyrimido (5,4 - d) - pyrimidines, groupe dont le squelette de base fait d'un double noyau constitué par des noyaux condensés de pyrimidine, a été synthétisé pour la première fois par FISCHER et ROCH en 1951.

La Persantine est la 2,6 -bis- (diéthanolamino) -4,8- dipipéridino pyrimido - (5,4 - d) pyrimidine.

D'emblée ont été mises en évidence les propriétés particulières de cette drogue sur la circulation coronaire et le métabolisme oxygéné du myocarde.

Actuellement, la plupart des auteurs s'accordent pour donner à la Persantine une place privilégiée dans la pharmacologie coronarienne.

Les analogies entre circulation coronaire et circulation cérébrale nous ont conduit à étudier son action sur la circulation et le métabolisme du cerveau.

II - ACTION DE LA PERSANTINE SUR LA CIRCULATION CORONAIRE ET LE
METABOLISME DU MYOCARDE.

A) chez l'animal :
=====

C'est R. KADATZ qui, en 1959, mit le premier en évidence,

chez le chien, l'augmentation du débit coronaire du chien mesuré à thorax ouvert au "Bubble-flow-meter". Cet auteur établit parallèlement que l'action de la Papavérine et de la Théophylline est à la fois de moindre intensité et de plus brève durée que celle de la Persantine.

Ces résultats ont été confirmés par G. GRABNER et coll. par des mesures effectuées chez le chien à thorax fermé par une méthoe au protoxyde d'azote dérivée de celle de KETY et SCHMIDT. Ces auteurs trouvent en outre une chute de la différence artérioveineuse en O₂.

Th. HOCKERTS et G. BOGELMAN, utilisant une méthode thermoélectrique dérivée de celle de H. REIN, obtiennent les mêmes résultats.

Les travaux de H. J. BRETSCHNEIDER apportent des éléments nouveaux : constance de la consommation d'oxygène, de la différence A.-V. en acide lactique, stabilité du quotient respiratoire, action modérée sur la pression artérielle moyenne et la circulation périphérique. Ces auteurs retrouvent la plus grande efficacité de la Persantine par rapport à la Papavérine et à la Théophylline-monoéthylamine.

Quelle que soit la méthode utilisée, il ressort de ces divers travaux :

1° - que le débit des vaisseaux coronaires est augmenté dans des proportions jusqu'à lors inconnues, tant du point de vue de l'intensité que de la durée ;

2° - que la différence artério-veineuse coronaire en O₂ est diminuée sans que soit modifié le quotient respiratoire.

L'action métabolique du produit est en outre démontrée chez l'animal d'une part par l'augmentation de la concentration d'A.T.P. dans le muscle cardiaque après administration de Persantine, et d'autre part, par les travaux de LAURENT, CHEVRIER et MOUQUIN sur le coeur isolé.

B) chez l'homme :
=====

Il existe actuellement de nombreuses observations concernant l'action favorable de la Persantine sur la circulation coronaire, que le produit soit administré per os ou par voie intraveineuse.

Signalons les travaux de H. SPITZBARTH, de H.W. PABST, de P. JUNEMANN, de J. HAMM, H.E. RENSCHLER et W.J. ZACK.

Tous ces travaux concordent pour affirmer l'efficacité de la Persantine dans les états d'insuffisance coronarienne aiguë et chronique. Ceux-ci sont améliorés tant sur le plan douloureux et fonctionnel que sur le plan E.C.G.. Le produit peut également être utilisé à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et pour le traitement des défaillances cardiaques des artérioscléreux.

L'action de la drogue sur les douleurs angineuses fonctionnelles est plus discutable.

III - ACTION DE LA PERSANTINE AU COURS DES AFFECTIONS VASCULAIRES DU CERVEAU.

Elle est encore mal connue, en raison du petit nombre de travaux qui lui sont consacrés.

Dès 1959, NEUMANN signale l'atténuation des troubles subjectifs (vertiges, sifflement d'oreille, sensation d'engourdissement) chez 24 sujets atteints de cérébro-sclérose.

En 1963, ITIL, STOERGER et DISTLER étudient, à l'aide d'une batterie de tests psychométriques, l'influence de l'administration orale de 75 mg de Persantine sur l'attention, la concentration d'esprit et les facultés de compréhension.

Ils notent une amélioration significative chez les malades atteints de baisse de l'efficacité intellectuelle due à la fatigue.

Ces mêmes auteurs trouvent en outre des modifications de l'E.E.G. analogues à celles mises en évidence par SERA et coll., à savoir :

- augmentation de l'amplitude moyenne du tracé, atteignant au double des valeurs initiales, après 30 jours de cure ;
- réduction de la fréquence moyenne ;
- régularisation progressive de la morphologie du tracé, avec enrichissement en rythme , surtout à la fin de la cure à long terme.

Quelques études hémodynamiques et métaboliques ont été menées, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

a) Chez l'animal :

GOTTSTEIN expérimente l'action de la Persantine sur la circulation de l'artère vertébrale du chat. Les injections intra-veineuses sont sans effet significatif. Par contre, l'injection intra-artérielle de 10 à 20 Y/kg provoque une augmentation de débit de 10 à 30 % pendant 30 à 60 secondes.

b) Chez l'homme :

Signalons le travail de BARGIA SOLARIO qui met en évidence l'action de la Persantine sur les spasmes vasculaires cérébraux, action anti-spasmodique qui serait supérieure à celle exercée par la Papavérine.

Deux groupes d'auteurs utilisant la méthode de KETY et SCHMIDT au protoxyde d'azote ont mesuré le débit sanguin cérébral et la consommation d'oxygène avant et après injection intraveineuse de Persantine :

DELLA PORTA A., MAIOLO A.T. et ROSSELA E. ne trouvent, sur 7 malades, aucune modification ni de la circulation, ni du métabolisme.

Par contre, AIZAWA T. et HAMAYA S. trouvent, en l'absence de toute modification du débit sanguin, une augmentation de la consommation d'oxygène du cerveau qui distingue la Persantine des autres produits étudiés, CO₂, Papavérine, vasculat, caféine et théophylline.

A N P 35 - 48
- - - - -

(ANPHAR)

L'A.N.P. 35-48 est un dérivé d'un acide phénoxyacétique.

L'A.N.P. est surtout un anesthésique local très puissant, doué de propriétés antispasmodiques papavérino-mimétiques, intéressantes non seulement par leur intensité (5 à 10 fois supérieures à la Papavérine), mais encore par leurs territoires électifs où elles s'exercent (appareil coronarien, territoire cérébral, appareil circulatoire périphérique).

1°) Mise en évidence de l'activité antispasmodique de l'A.N.P. 35-48, vis-à-vis des vaisseaux cérébraux : par méthode de perfusion des carotides internes du lapin.

Cette méthode, bien qu'elle soit grossière, a permis de mettre en évidence l'activité vasodilatatrice cérébrale de l'A.N.P. 35-48.

Les doses minimales actives sont voisines de celles de l'acétylcholine, c'est à dire 10 mcg, mais beaucoup plus durables.

2°) Action tensionnelle de l'A.N.P. 35-48 ; chez le chien comme chez le lapin anesthésié, l'A.N.P. 35-48 provoque une hypotension dont la profondeur varie avec les doses injectées.

CONCLUSION :

Plusieurs tests ont permis de mettre en évidence l'activité antispasmodique de l'A.N.P. 35-48, nettement supérieure à celle des principaux antispasmodiques connus.

Une étude plus approfondie de l'activité vasodilatatrice cérébrale de l'A.N.P. 35-48 a permis de constater la spécificité de cette substance vis à vis des vaisseaux cérébraux.

61 - 91 R et C

Les essais pharmacologiques permettent de tirer les conclusions générales suivantes :

1) Le produit 61 - 91 R - C manifeste une activité vasodilatatrice remarquable qui a été démontrée, d'une part sur la patte du chien perfusé in situ, selon la méthode de BINET-BURSTEIN et, d'autre part, au moyen de l'enregistrement du débit de certaines artères.

On a constaté, en particulier, un effet cinq fois supérieur à celui de l'Isoxsuprine au niveau de l'artère fémorale, une activité plus importante que celle de la Dihydroergotamine au niveau du territoire vasculaire cérébral, une augmentation du débit coronaire plus intense que celle provoquée par la Khélline, mais légèrement inférieure à celle du Dipyridamole.

2) Cette activité vasodilatatrice intense doit être attribuée à un effet inhibiteur -adrénergique comme le prouvent les résultats suivants :

- le produit 61 - 91 R - C inverse l'hypertension provoquée par l'adrénaline et diminue la réponse pressive à la noradrénaline ;

- il manifeste un effet adrénolytique trois fois plus intense que celui de la Tolazoline sur vésicule séminale isolée du rat ;

- il exerce une protection marquée contre la toxicité de l'adrénaline chez le rat.

3) En raison de ses effets inhibiteurs -adrénergiques, le produit 61-91 R-C manifeste aux doses expérimentations une activité hypotensive après administration intraveineuse ou orale.

4) Ce produit a un effet antiarythmique plus important que celui de la Quinidine et très supérieur à celui du Procainamide.

5) Le produit 61-91 R-C manifeste une activité anesthésique locale de surface et de conduction respectivement supérieure à la cocaïne et à la procaïne.

6) Il exerce également un très léger effet sédatif sur l'activité motrice de la souris à dose importante :

- une activité analgésique légèrement inférieure à celle de l'acide Acétylsalicylique ;

- un effet spasmolytique musculotrope in vitro voisin de celui de la Papavérine.

E U C I L A T

(BENFURODIL).

1) Le 4091 CB possède une action vasodilatatrice marquée et durable qui s'exerce sur différents territoires de l'organisme.

L'action du 4091 CB résulte d'une action vasodilatatrice s'exerçant à la périphérie sur les artérioles de différents territoires. Cela a été mis en évidence au niveau des membres postérieurs du chien, au niveau des artères coronaires du chien, au niveau du cerveau du lapin.

2) Le 4091 CB exerce un effet cardiotonique qu'on a pu caractériser "in vibro" sur l'oreillette isolée du cobaye. Le 4091 CB possède alors une activité égale au 1/5 de celle de l'Ouabaine. "In vibro" chez le chien, on a pu mettre en évidence une action inotrope positive importante.

3) Le 4091 CB exerce une activité antispasmodique inférieure à celle de la Papavérine.

4) Sur le système nerveux cérébral 4091 CB ne paraît pas exercer d'effet sur le comportement du chien éveillé.

On a pu constater chez la souris une action sédative que l'on ne retrouve pas chez le rat.

E U C L I D A N

Le 53-14 C est le nicotinate de diéthyl-amino-2-éthyle citrate.

Le nicotinate de diéthyl-amino-2-éthyle a reçu le terme de nicamétate comme dénomination commune internationale.

Le nicamétate citrate est un agent thérapeutique de synthèse qui réunit en une molécule unique des groupements différents possédant chacun une activité pharmacodynamique définie ;

- l'acide pyridine 3 carboxylique (acide nicotinique) ;
- le diéthyl-amino-éthanol.

I - ACTION CARDIOVASCULAIRE.

1. - L'effet vasodilatateur.

Il a été mis en évidence par de nombreux test et sur différentes espèces animales.

a) Chez le lapin.

0,005 g de nicamétate, en injection sous-cutanée, donne une vasodilatation locale dès 15 minutes, visible et mesurable par la température.

L'administration per os de 0,05 g/kg entraîne une vasodilatation des oreilles de 30 minutes à 1 heure.

c) Chez le rat :

La perfusion du train postérieur du rat nous a permis de mettre en évidence l'action du nicamétate au niveau des sphincters artériolocapillaires qui règlent la circulation collatérale. En effet, après ligature des bouts centraux de l'aorte et de la veine cave, on perfuse le train postérieur isolé de rat avec du liquide physiologique, après mise en place de 2 cathéters dans les bouts périphériques des 2 vaisseaux jusqu'à ce que le liquide qui entre par l'aorte, et qui s'écoule par la veine cave soit dépourvu de sang. A ce moment-là, l'adjonction de nicamétate au liquide de perfusion entraîne :

- une diminution importante de l'écoulement par la veine cave,
- une apparition de globules rouges, ce qui évoque l'augmentation de capacité du territoire vasculaire, cette augmentation étant due à l'ouverture de circuits capillaires fermés jusqu'alors.

Autre test en faveur de la vasodilatation, la protection, due au nicamétate, de la gangrène à l'ergotamine-adrénaline de la queue de rat dès la dose de 0,01 g/kg en sous-cutanée.

La gangrène expérimentale est provoquée, chez le rat, par 8 injections, dans le tissu cutané de la racine de la queue, de 1 ml/100 g de rat d'une solution contenant 0,5 mg de tartrate d'hydroergotamine et 0,005 mg d'adrénaline.

La vasodilatation obtenue est très semblable à celle de l'acide nicotinique.

2. - Cet effet vasodilatateur s'accompagne d'une hypotension, mais dans des conditions bien particulières :

- chien : I.V. : hypotension modeste et transitoire à 0,02 - 0,04 et 0,05 g/kg (injection en 30 secondes) ;

- lapin : I.V. : hypotension à 0,08 et 0,1 g/kg si l'injection est rapide, sinon rien jusqu'à 0,25 g/kg.

I.M. et P.O. (0,5 g/kg) ——— pas d'hypotension.

De même, administré par voies I.M. et P.O., à la dose de 0,05 g/kg, tous les jours pendant 17 jours, alors que la vasodilatation était toujours visible au niveau des oreilles, le nicamétate n'a pas entraîné d'hypotension.

3. - Action cardiaque.

Etudiée sur le coeur isolé de cobaye et le coeur de chien in situ, elle comporte :

- une diminution du rythme,
- une augmentation de la puissance surtout si le coeur est fatigué (anoxie ou expérience trop longue),
- une amélioration de la repolarisation,
- un effet anti-arythmique vis à vis de l'adrénaline,
- pas de modification du débit coronaire.

Ces actions cardiovasculaires ne semblent pas sous la dépendance du système nerveux végétatif puisqu'il n'y a presque aucune interaction entre le nicamétate et acétylcholine -adrénaline- occlusion des carotides- stimulation du vague - Largactyl.

L'effet anticholinestérasique qui est réel, n'existe que pour des doses :

- 800 fois plus fortes que celle de la Prostigmine,
- 40 000 fois plus fortes que celle de l'Esérine.

Il ne peut être responsable de la faible activité potentialisatrice de l'acétylcholine à 0,05 g/kg I.V.

4. - Action sur la diurèse.

Recherchée chez le rat, à jeun depuis 18 heures, elle est nette chez l'animal et nous semble due à une vasodilatation associée à une augmentation de la tonicité cardiaque, sans hypotension.

II - ACTIVITE METABOLIQUE.

1. - Action sur le taux d'acides gras libres plasmatiques.

Le Nicamétate entraîne une diminution des F.F.A. (acides gras libres) plasmatiques (0,3 g/kg I.P. et P.O.) lorsqu'ils sont augmentés :

- . par le froid (rats placés à 4°, 4 heures avant le sacrifice),
- . par le jeûne (rats à jeun durant 20 heures);
- . par l'adrénaline (rats ayant reçu 1 mg/ml/kg d'adrénaline sous-cutanée 1 heure avant le sacrifice),
- . par l'ACTH.

Par contre, il ne change pas le taux normal.

Action rapide, durable (3 h), identique à celle de l'acide nicotinique à dose équimoléculaire.

A 0,05 g/kg P.O., on retrouve une action aussi intense mais moins durable (1 h).

Cette diminution serait due :

- à une inhibition de la lipolyse par activation de la phosphodiesterase qui diminue la 3'5' AMP cyclique nécessaire à l'activation de la lipase ; cette inhibition a été décrite pour l'acide nicotinique ;

- mais aussi, pensons-nous, à une augmentation de l'utilisation des F.F.A., ce qui expliquerait, par exemple, la meilleure résistance au froid des rats traités par le nicamétate (0,01 g/kg I.M./jour, 30 jours) et aussi la diminution des tri-glycérides hépatiques.

2. - Action du nicamétaté, in vitro, sur la consommation d'oxygène (20 à 200 /ml d'homogénat de foie).

La technique utilisée a été celle décrite par WARBURG et DIXON.

Les résultats expérimentaux obtenus après une série de trente manipulations permettent de conclure à une forte augmentation de la consommation en oxygène de l'homogénat de foie de rat en présence de nicamétate.

A 200 /ml, le nombre de mm3 d'oxygène consommé est augmenté de 80 % par rapport aux témoins, au bout de 5 minutes, et de 50 % au bout de 20 minutes.

K A L L I C R E I N E

(KALLEONE)

I - HISTORIQUE.

- 1909, Abelous et Bardier montrent la présence de substances hypotensives dans l'urine.

- 1926, Frey et coll. attribuent l'action hypotensive à une substance qu'ils appellent KALLICREINE.

- 1937, Werle et coll. démontrent qu'un mélange de plasma humain et d'extrait de glandes salivaires provoque la contraction d'un segment isolé d'iléon de cobaye. Ils donnent le nom de "darmkontrahierende Substanz (Dk)" ou substance contractant l'intestin au produit. Par la suite, Werle et Berek. mettent en évidence la nature polypeptidique de cette substance qui provient du clivage d'une globuline (appelée Kallidine) par la kallicréine.

- 1949, Rocha e Silva décrit la bradykinine : l'incubation de venin de serpent Bothrops Jaracaca avec la fraction pseudoglobulinique du sang produit une substance capable de stimuler le muscle lisse et d'abaisser la tension artérielle. Sa formule chimique est élucidée par Elliott et Boissonnas (1962).

- 1961, Pierre et Webster démontrent que la kallicréine urinaire humaine libère deux peptides du plasma humain : un décapeptide, la kallidine et un nonapeptide, la bradykinine.

Depuis la découverte de la kallidine et de la bradykinine, de nombreuses autres kinines ont été trouvées : méthionyllsyl

bradykinine, colostrokinine, neurokinine, kinines libérées par une globuline de perméabilité.

Deux autres facteurs pharmacodynamiques peuvent être rattachés aux kinines : le "permeability factor/dilute" (PF/dil) et le facteur de Hageman que Becker et Kagen ont séparé par chromatographie. En 1963, Mason et Miles ont démontré que PF/dil active probablement la kallicréine qui en retour, libère la kinine. Margolis a montré que le facteur de Hageman qui intervient dans la formation du caillot, est également indispensable à l'activation du PF/dil.

II - PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES.

1. - Action sur les préparations isolées de muscle lisse.

La bradykinine stimule la musculature lisse de l'iléon de cobaye, de l'utérus de la ratte, des bronches du cobaye, et produit une chute de tonus du duodénum de rat.

La stimulation de l'iléon, de l'utérus et des bronches est plus lente que celle causée par l'histamine, l'acétylcholine et la sérotonine, et n'est pas antagonisée par les inhibiteurs spécifiques de ces produits.

L'effet de relâchement du duodénum est semblable à celui provoqué par les sympathomimétiques. Il distingue la bradykinine de l'angiotensine, de la sérotonine et de la substance P qui stimulent toujours l'intestin isolé du rat.

Enfin, la bradykinine se distingue aisément de l'ocytocine et de la vasopressine par son pouvoir également élevé de relâchement du duodénum et de stimulation de l'utérus.

2. - Action sur la musculature vasculaire.

L'hypotension produite par l'injection intraveineuse de bradykinine apparaît comme le résultat d'une vasodilatation périphérique, cérébrale et coronarienne, et d'une augmentation de la perméabilité capillaire.

Elle est suivie d'une hypertension par stimulation directe des structures chromaffines post-ganglionnaires et libération des catécholamines surrénaliennes.

3. - Relation avec d'autres substances agissant sur les vaisseaux.

L'angiotensine entraîne une hypertension artérielle par action sur les gros vaisseaux.

L'injection d'un mélange de bradykinine et d'angiotensine en quantités appropriées n'entraîne aucune modification artérielle, l'effet hypertenseur de l'angiotensine et l'effet hypotenseur de la bradykinine s'annulant. Il s'agit d'un antagonisme dit "indépendant" car les deux polypeptides exercent des actions de sens opposé en agissant sur des récepteurs distincts.

La substance P entraîne une hypotension par vasodilatation périphérique (particulièrement au niveau de la peau et des muscles striés) avec tachycardie.

4. - Tachyphylaxie.

Ce phénomène n'a pu être mis en évidence dans la contraction de l'utérus de ratte et d'iléon de cobaye mais dans la bronchoconstriction observée chez cet animal après injection de bradykinine.

Un effet analogue est noté chez les asthmatiques qui sont initialement très sensibles à la bradykinine.

5. - Régulation du flux sanguin.

La sécrétion de la glande sous maxillaire résultant de la stimulation de la corde du tympan est bloquée par l'atropine tandis que la vasodilatation concomittante ne l'est pas.

La mise en évidence de kallicréine libérée par la glande sous maxillaire du chat par stimulation de la corde du tympan et le non blocage de ses effets par l'atropine a conduit Hilton et Lewis à formuler que la kallicréine joue le rôle de médiateur dans la vasodilatation de la glande. Mais récemment deux groupes de chercheurs : Schachter et coll. et Skinner et Wester ont présenté des éléments niant le rôle des kinines dans la vasodilatation glandulaire.

6. - Conversion du système circulatoire foetal en système adulte.

Le rôle des kinines dans la conversion du système circulatoire foetal en système adulte a été suggéré par Melmon et Dawes. Ces auteurs ont trouvé in vitro que les kinines peuvent provoquer la constriction de l'artère et de la veine ombilicale du foetus humain et d'agneau ainsi que celle du canal artériel du foetus de veau et d'agneau. Les kinines sont les plus puissants agents constricteurs connus de ces vaisseaux ; leur effet est minimal aux pressions d'oxygène du foetus et maximal aux pressions d'oxygène de la période néo-natale.

De plus, l'injection de bradykinine entraîne une dilatation de l'artère pulmonaire chez le foetus d'agneau. Melmon et Dawes ont également montré que chez l'homme la concentration de bradykinine est beaucoup plus élevée dans le sang du cordon ombilical que dans le sang de l'homme adulte.

In vitro, les kinines sont libérées du plasma foetal par passage de la température de 37 à 25°, changement comparable à celui survenant à la naissance. La production de kinines peut être due aux granulocytes circulants qui augmentent en nombre peu de temps avant la naissance, phénomène qui demande les pressions d'oxygène observées à la période néo-natale.

7. - Effets sur la fonction rénale.

La kallidine injectée dans l'artère rénale du chien entraîne une augmentation du flux sanguin rénal avec ou sans retentissement sur la filtration glomérulaire et une augmentation de l'excrétion urinaire sodique.

Chez l'homme, une perfusion intraveineuse de bradykinine augmente le flux sanguin rénal et l'excrétion urinaire du sodium mais diminue la filtration glomérulaire.

Les kinines injectées par voie intra-péritonéale aux animaux de laboratoire ont un effet antidiurétique apparemment dû à la libération de l'hormone antidiurétique directement à partir de la neurohypophyse. Ainsi, les kinines peuvent avoir une action diurétique ou antidiurétique selon les espèces animales et les voies d'administration.

Chez l'homme, les kinines pourraient donc jouer un rôle dans l'oligurie qui accompagne parfois certains flushs carcinoïdes prolongés.

8. - Rôle possible des kinines comme médiateurs de l'inflammation.

La bradykinine injectée par voie intradermique reproduit tous les symptômes de l'inflammation aiguë :

- formation d'une papule par augmentation locale de la perméabilité des capillaires,
- érythème par vasodilatation périphérique,

- sensation immédiate de douleurs vives,
- afflux leucocytaire.

Cette action de la bradykinine est entièrement supprimée par l'anesthésie tégumentaire.

Le rôle des kinines dans l'inflammation a été aussi étudié au laboratoire dans la technique de la réaction vasculaire au charbon colloïdal, la brûlure thermique légère de la patte du rat et la pleurésie à la térébenthine du rat.

Cette dernière technique offre l'avantage de pouvoir prélever facilement des échantillons d'exsudat inflammatoire à plusieurs reprises. Elle entraîne, comme les précédentes, une réaction biphasique ; l'exsudat recueilli à 30° contient des quantités significatives d'histamine et de sérotonine qui ne sont plus décelables au bout d'une heure. L'exsudat obtenu à 3 h, quand la 2e phase de la réaction inflammatoire est à son maximum, contient une substance ayant l'activité des kinines.

Un traitement préventif par les antihistaminiques retarde l'apparition de cet exsudat dont le volume devient cependant identique à celui obtenu chez les animaux non traités 2 à 4 h, plus tard. L'adjonction de salicylate aux antihistaminiques diminue les deux phases d'exsudation. Ceci suggère donc que l'histamine et peut-être la sérotonine jouent un rôle important au début de la réaction inflammatoire alors que les kinines ont une action lors de la phase retardée de la réaction inflammatoire.

Le rôle des kinines dans la migration des leucocytes observée au cours des réactions inflammatoires est actuellement discuté. Il paraît certain que les granulocytes contiennent une ou plusieurs enzymes capables de libérer les kinines à partir des kininogènes, en présence du facteur de Hageman. Mais une activité kininasique est aussi trouvée aux granulocytes. Ainsi, il est possible que l'accumulation des granulocytes au niveau d'une réaction inflammatoire puisse à la fois intensifier la réaction par une augmentation des kinines et la diminuer par une destruction accélérée de celles-ci par les kininases.

3. - MODE D'ADMINISTRATION et GRANDEURS MESUREES.

Chacun des examens a été fait en un seul temps expérimental, le produit étant perfusé rapidement par voie veineuse et le même bilan étant pratiqué avant la perfusion et à la fin de celle-ci.

3.1. - Tous les produits ont été utilisés à dose très élevée, 2 à 3 fois supérieure aux doses thérapeutiques. La quantité de produit a été dissoute dans 250 cc de sérum chloruré isotonique ou, plus rarement, de sérum glucosé. La solution obtenue a été perfuée pendant environ une heure sous surveillance permanente de l'état clinique du sujet, de la tension artérielle et du pouls. Le débit de perfusion était systématiquement fixé à 30 gouttes par minute pendant les 10 premières minutes, il était ensuite progressivement porté à 60, 80 ou 100 gouttes par minute, en fonction de la tolérance. Ce mode d'administration des produits réalisait donc une véritable épreuve de charge en médicament.

3.2. - Deux bilans différents ont été successivement utilisés. Ils ne distinguent tant par les techniques de mesure du DSC que par le nombre des grandeurs métaboliques déterminées.

Le premier bilan comprenait la détermination du DSC global par une technique type KETY et SCHMIDT (1948) utilisant le Krypton radioactif ^{85}Kr (LASSEN et LUNCK, 1955), le dosage des contenus en oxygène dans les sangs artériel et veineux jugulaire et la mesure des pressions sanguines artérielles et veineuse jugulaire. La différence artério-veineuse cérébrale en oxygène, la

consommation d'oxygène du cerveau, la pression de perfusion et la résistance vasculaire cérébrale ont été calculées à partir de ces valeurs. L'exposé détaillé de la technique de mesure du DSC a déjà été fait (DELPLA, 1963 ; MARC-VERGNES, 1965), les comptages de radio-activité étant effectués avec un passeur automatique d'échantillons spécialement conçu à cet effet. Les contenus en oxygène ont été mesurés par la méthode manométrique de Wan Slyke.

Le deuxième bilan comprenait la détermination du DSC régional par la méthode d'injection intra-carotidienne de LASSEN et INGVAR (LASSEN et INGVAR, 1961 ; HOEDT-RASMUSSEN et coll., 1966 et le dosage dans les sangs artériel et veineux jugulaire du pH des pressions partielles et des contenus en oxygène et en gaz carbonique et des taux de glucose, d'acide lactique et d'acide pyruvique. L'enregistrement des courbes de clearance cérébrale du Xénon ^{133}Xe , a été fait avec un ensemble de 5 sondes à scintillation, orientables dans l'espace, munies chacune d'une chaîne d'amplification, discrimination et intégration et raccordées à un inscripteur sur papier (ALVAR ELECTRONIC). Les débits ont été calculés graphiquement selon la méthode compartimentale. Les dosages de pH et de pressions partielles ont été faits avec un IL Meter 11352. Les contenus en oxygène et en gaz carbonique ont été déterminés par la méthode manométrique de Van Slyke. Les dosages de glucose, d'acide lactique et d'acide pyruvique ont été faits avec les trousses Boehringer et un spectrophotomètre Jobin et Yvon type Maroe.

C. - R E S U L T A T S.

-.-

R E S U L T A T S

Les résultats sont présentés d'abord d'une manière analytique, ensuite d'une manière synthétique grâce à l'analyse factorielle des correspondances.

1) - PRESENTATION ANALYTIQUE DES RESULTATS.

Le tableau I donne les valeurs moyennes des résultats obtenus avant et après administration de Chlorhydrate de Papavérine, d'Hydergine, d'Isoxsuprine, de Méclofenoxate et de Dipyridamol. Le détail de ces Résultats a fait l'objet de publications antérieures (DELPIA, 1963 ; GERAUD et Coll. 1965 ; MARC-VERGNES, 1965).

Le tableau II donne les valeurs moyennes de débit sanguin cérébral mesuré dans 3 territoires comparables avant et après administration de SEN 60, ANP 35-48, de Nicamétate citrate, de Benflurodil de Kalleone et de 61-91 R et C.

Le tableau III donne les valeurs moyennes prises par les grandeurs métaboliques avant et après administration de ces 6 derniers produits.

Les comparaisons de moyenne ont été faites à l'aide du test "t" de Student.

2) - PRESENTATION SYNTHETIQUE DES RESULTATS.

Cette présentation synthétique a été réalisée à l'aide de l'analyse factorielle des correspondances (CORDIER, 1969).

Rappelons que cette méthode est applicable à tout processus expérimental ou naturel lorsque deux ou plusieurs ensembles, ici les sujets et les paramètres, se trouvent en relation. Elle consiste à dégager, pour chacun des ensembles, une structure en fonction de ses relations avec les autres ensembles. Une coïncidence entre les axes de ces nuages permet ensuite leur projection sur un même plan.

L'un d'entre nous a appliqué cette méthode aux données hémodynamiques et métaboliques cérébrales. Il a pu montrer que la projection des sujets sur le premier plan factoriel avait une relation étroite tant avec l'état clinique des sujets qu'avec leur pronostic (MARC-VERGNES, 1970).

Dans le cas présent, les examens pratiqués chez un même individu avant et après perfusion ont été considérés comme appartenant à deux individus différents et projetés séparément sur le plan factoriel - une telle projection ne diffère que très peu de l'image obtenue en superposant deux projections portant l'une sur les données recueillies avant administration de produit et l'autre sur les données recueillies après. Les deux points correspondant

à l'examen pratiqué avant et après perfusion de la drogue ont été reliés par une flèche qui indique ainsi le sens et l'importance de la modification.

La figure 1 représente la projection sur le premier plan factoriel des données relatives à la première série de mesures. Le pourcentage d'inertie expliqué par les deux premiers axes est très élevé (89 %), cette projection donne donc une bonne représentation de notre population.

La figure 2 représente la projection sur le premier plan factoriel des données relatives à la deuxième série de mesures. Le pourcentage d'inertie expliqué par les deux premiers axes est moins élevé (67 %) mais reste satisfaisant.

D. - D I S C U S S I O N.

-.-

Nous envisagerons après ce qui vient d'être dit d'analyser successivement :

1. - Action des drogues.

2. - Problèmes soulevés par l'utilisation des techniques hémodynamiques et métaboliques dans l'étude des drogues en pathologie vasculaire cérébrale chez l'homme.

2.1.- Problèmes techniques.

2.2.- Problèmes éthiques.

I - ACTION DES DROGUES.

L'examen des 3 tableaux montre peu d'actions statistiquement significatives des drogues.

Le tableau I fait apparaître une baisse de la pression artérielle moyenne sous Isoxsuprine ($p = 0,05$) et de la consommation d'oxygène sous Méclofenoxate ($p = 0,05$). Ces résultats isolés sont difficilement interprétables pour le problème qui nous intéresse. Finalement, les seuls résultats notables sont ceux obtenus avec l'Hydergine, nette augmentation du DSC et de la consommation d'oxygène malgré une légère baisse non statistiquement significative, de la différence artériop-veineuse en oxygène. L'absence de modification de ce dernier paramètre, jointe à la diminution statistiquement significative de la pression artérielle moyenne et surtout de la résistance vasculaire cérébrale fait penser qu'il s'agit véritablement d'une action vasomotrice, action par ailleurs bénéficiaire sur le plan métabolique.

Le tableau II montre que, parmi les 6 drogues étudiées, le deuxième protocole, seul, le SEN 60, provoque une augmentation statistiquement significative du DSC, cette augmentation portant essentiellement sur le compartiment à débit rapide, les augmentations de débit moyen et de débit de compartiment lent, étant moins importantes et n'étant statistiquement significatives que pour une dérivation. Or, ce produit est un mélange d'Hydergine, de Papavérine

et de Spartéine. Bien que l'action de ces deux dernières drogues ne puisse être exclue avec certitude, ce résultat est intéressant à rapprocher de celui obtenu avec le premier protocole. Ainsi, avec deux protocoles successifs utilisant des techniques différentes de mesure, seuls des produits contenant de l'Hydergine ont entraîné une augmentation du DSC.

Les résultats métaboliques (tableau 3) sont moins intéressants. Les seules différences statistiquement significatives sont une augmentation de la PaO_2 sous l'effet du Nicamétate Citrate, une augmentation du QR sous l'effet du $SEN\ 60$, et une diminution du glucose artériel sans modification de la différence artérioveineuse cérébrale en glucose sous l'effet du $SEN\ 60$ et du Nicamétate Citrate. Ces constatations n'ont guère d'intérêt dans le problème qui nous concerne. Le seul fait à retenir est que les différences artérioveineuses cérébrales en oxygène et en glucose restent à peu près constantes sous l'effet du $SEN\ 60$. On retrouve donc avec ce produit le même comportement qu'avec l'Hydergine, à savoir une nette augmentation du débit cérébral qui, étant donné la constance des différences artérioveineuses cérébrales en oxygène et, ici, en glucose, provoque une augmentation de la consommation cérébrale de ces métabolites fondamentaux.

L'importance de cette action est parfaitement illustrée par les analyses factorielles des correspondances. Les sujets soumis soit à l'action de l'Hydergine (fig. 1), soit à celle du $SEN\ 60$, (fig. 2), sont ceux dont le profil biologique, hémodynamique et

métabolique du cerveau est, d'une manière globale, le plus fortement modifié, comme le montre la longueur des flèches. D'autre part, ce déplacement s'effectue dans un sens favorable, c'est à dire vers les zones dans lesquelles un travail antérieur nous a montré que se situaient les individus ayant un état clinique satisfaisant et un pronostic favorable (MARC-VERGNES, 1971).

Ainsi, quel que soit le protocole expérimental et quelle que soit la méthode de présentation des résultats, il apparaît que, parmi les 10 produits étudiés, l'Hydergine est le seul produit à provoquer, d'une manière statistiquement significative, une augmentation du débit sanguin et de la consommation d'oxygène du cerveau. Ces résultats sont en accord avec ceux de HEYCK (1961), de BALDY-MOULINIER (1968) et de MAMO (1970).

Ils appellent cependant trois remarques.

Tout d'abord, l'absence d'augmentation statistiquement significative du DSC sous l'action des autres drogues, ne signifie pas forcément que ce paramètre n'a pas été modifié. Nous avons souligné plus haut l'imprécision non mesurable des techniques de mesure du DSC. Cette imprécision jointe au petit nombre de mesures effectuées peut masquer une action faible mais réelle. Il est important de noter que les augmentations statistiquement significatives correspondent à des augmentations d'au moins 10 % : il est donc vraisemblable que toute augmentation moindre n'est pas décelable avec les techniques dont nous disposons actuellement. Cette imprécision

des mesures peut, en outre, expliquer les résultats négatifs obtenus par certains auteurs avec l'Hydergine.

Cette imprécision est à rapprocher de constatations faites à l'analyse factorielle des correspondances. Deux sujets, marqués X et Y sur la figure 3, ont subi deux examens successifs, avec deux drogues différentes, à 24 heures d'intervalle, leur état clinique étant identique lors des deux examens et aucun incident n'ayant été noté dans l'intervalle. La distance qui sépare les valeurs de contrôle, représentées par la base des flèches, est supérieure à celle qui existe entre les valeurs obtenues, lors d'un examen, avant et après administration de produit et matérialisée par la longueur de la flèche. Ce fait peut s'interpréter comme traduisant soit des fluctuations spontanées de l'état hémodynamique et métabolique de ces sujets, fluctuations qui seraient de même ordre que celles qui se produisent sous l'effet des drogues, soit tout simplement l'imprécision de l'ensemble du bilan.

La deuxième remarque est qu'il n'est pas exclu que l'état du sujet ne joue un rôle sur sa réactivité aux drogues. Dans un précédent travail (GERAUD et coll., 1965), nous avons montré qu'une drogue comme l'Hydergine, active chez les vasculaires cérébraux, est sans effet sur le débit sanguin et la consommation d'oxygène du cerveau du sujet normal. Dans une autre série de mesures faites sous Dipyridamol (MARC-VERGNES, 1965), bien qu'aucun des paramètres étudiés n'ait été modifié de manière statistiquement significative, un des sujets a vu son DSC et sa consommation d'oxygène du cerveau passer respectivement de 31,3 à 42,4 ml/mn/100 g (+ 32,2 %) et de 1,96 à 2,93 ml/mn/100 g (+ 49 %). Ce résultat

surprenant nous a amené à répéter l'examen 15 jours plus tard ; les valeurs de contrôle étaient légèrement améliorées (34,5 ml/mn/100 g pour le DSC et 2,14 ml/mn/100 g pour la consommation), mais à nouveau l'administration du produit provoquait une nette augmentation du débit et de la consommation d'oxygène qui passaient à 43,2 ml/mn/100 g (+ 25 %) et à 2,76 ml/mn/100 g (+ 29 %). Les analyses factorielles des correspondances faites sur nos deux séries de mesures montrent des faits pouvant évoquer une différence de réactivité. Sur la figure 1, on constate que les sujets qui ont reçu le Méclofenoxate se trouvaient, avant perfusion, sur la partie gauche du plan factoriel et se déplaçaient ensuite sur la droite, alors que les sujets ayant reçu l'Hydergine, d'abord situés à droite, se déplaçaient vers la gauche. D'autre part, les sujets situés sur la partie droite de la figure 2 réagissent peu à l'action des drogues. Or, il s'agit de sujets présentant des troubles de la conscience et ayant une PaCO_2 basse (22 mmHg) et un débit sanguin cérébral abaissé (26 ml/mn/100 g), sans modification des différences artério-veineuses cérébrales en oxygène (6,88 vol. %) et en glucose (9,1 mg %). Il est regrettable que le SEN 60 n'est pas été étudié chez de tels sujets.

Tous ces faits sont à rapprocher de ceux rapportés par MAMO (1971) qui a observé que certains sujets répondaient d'une manière dissociée aux drogues et aux stimuli physiologiques, et par AGNOLI (1972) qui a noté que les perturbations locales du débit cérébral réagissaient de plusieurs manières différentes aux stimuli

physiologiques. Ils sont cependant insuffisants pour affirmer qu'il existe une réactivité spéciale des sujets en fonction de leur état hémodynamique et métabolique, et éventuellement, clinique. En raison du fait que chaque étude de produit porte sur un nombre réduit de sujets, une attention particulière paraît devoir être portée à cette question, ce qui n'a pas été le cas dans notre travail, et semble-t-il, dans la plupart des travaux antérieurs.

Enfin, la troisième remarque concerne la signification qu'il convient d'accorder aux résultats positifs. En premier lieu, la méthodologie utilisée apparaît avant tout comme un excellent moyen d'étude des mécanismes d'action d'une drogue en pathologie vasculaire cérébrale. Toutefois, les désordres physiopathologiques étudiés ne sont pas les seuls à être en cause et l'absence de modification de ces paramètres n'a pas obligatoirement la signification d'une absence d'action thérapeutique du produit. D'autre part, le petit nombre de sujets sur lesquels porte chaque étude ne permet pas d'extrapoler les résultats à l'ensemble des sujets susceptibles d'être traités. Enfin, les conditions très particulières d'administration du produit, diffèrent trop des conditions habituelles de traitement pour que l'on puisse en tirer des conclusions dans ce domaine. Il paraît donc souhaitable de comparer systématiquement chez tous les sujets explorés les résultats de l'épreuve de charge en médicament à ceux d'une étude clinique de l'action de la

drogue administrée dans les conditions habituelles de traitement. Une telle comparaison pourrait éventuellement fournir des renseignements utiles en matière d'indication thérapeutique et motiver dès lors l'utilisation des techniques hémodynamiques et métaboliques en pratique courante.

II. - LES PROBLEMES SONT DE DEUX ORDRES, TECHNIQUES et ETHIQUES.

2.1. - Problèmes techniques soulevés par l'utilisation

L'évolution permanente des techniques d'étude quantitative de la circulation et du métabolisme énergétique du cerveau exige que les deux bilans successifs qui ont été utilisés soient situés l'un par rapport à l'autre et dans l'ensemble de ces techniques.

Les deux techniques de mesure du DSC qui ont été successivement utilisées sont plus complémentaires l'une de l'autre que compétitives. La technique de mesure du débit sanguin cérébral global est complémentaire des techniques métaboliques, mais ne permet pas d'étudier les perturbations focalisées de l'hémodynamique cérébrale. Inversement, la technique de clearance du Xenon ^{133}Xe , qui permet d'atteindre ce dernier objectif, est mal adaptée aux études métaboliques ; rien ne prouve en effet que la moyenne des valeurs obtenues dans différentes régions soit égale au DSC global. Il serait séduisant de mesurer simultanément le débit global et plusieurs débits régionaux. Ceci semble possible avec une gamma-caméra (HEISS et coll., 1968) ; mais cet instrument a un rendement de comptage plus faible, pour un territoire donné, qu'une sonde à scintillation, il en résulte une plus grande imprécision dans le calcul des débits.

Quoiqu'il en soit, ces deux techniques possèdent en commun plusieurs inconvénients, caractère traumatisant, longueur de l'examen, imprécision des résultats.

Ce sont les ponctions des gros vaisseaux du cou, difficiles à pratiquer chez les sujets et nous totalement dénuées de danger, qui confèrent à ces examens leur caractère traumatisant. Sur ce plan la technique de clearance du Xenon ^{133}Xe , qui comporte une ponction de l'artère carotide interne, est nettement plus agressive que la technique de mesure du DSC global, mais celle-ci entraîne pour sa part une spoliation sanguine plus importante. Nous n'avons donc pas voulu, pour une première approche de la question, pratiquer ces examens dans le seul but de l'étude des drogues. Celle-ci a donc été faite, chaque fois que l'état du patient le permettait, à la suite d'explorations à visée pathologique, elles-mêmes pratiquées, lorsqu'une ponction de la carotide interne était nécessaire, à l'occasion d'angiographie cérébrale. Dans ces conditions, il n'était pas possible de suivre un plan expérimental. En raison de l'importance des perturbations métaboliques, il semble que les techniques atraumatiques qui restent, par ailleurs, très controversées, puissent apporter une solution à ce problème. Par contre, une meilleure connaissance de l'action des drogues anesthésiques sur le métabolisme cérébral et, comme nous le verrons plus loin, une organisation différente de l'expérience, pourrait permettre de reconsidérer la question.

Un deuxième inconvénient de ces techniques réside dans la durée de l'examen, 10 minutes au moins. En effet, la validité de la mesure n'est assurée que si le DSC reste constant pendant cette période, et cette condition a toute chance de ne pas être remplie lorsque l'on étudie des drogues ayant vraiment une action vasomotrice. Pour raccourcir la durée de l'examen, il a été proposé de n'utiliser que la partie initiale des courbes (OLESEN, PAULSON et LASSEN, 1971). La généralisation de ce procédé ne semble pas souhaitable avant qu'un nombre suffisant de comparaisons avec les procédés habituels n'aient été pratiquées.

Enfin, troisième inconvénient, ces deux techniques donnent des résultats entachés d'une imprécision non mesurable. Avec les procédés graphiques que nous avons utilisés dans ce travail pour l'une et l'autre des deux techniques, cette imprécision est plus élevée qu'avec les procédés automatiques qui permettront de la minimiser et d'en donner une évaluation indirecte (CHARLET et MARC-VERGNES, 1972). En outre, en ce qui concerne la méthode de clearance du Xenon ^{133}Xe , HACKER (1969) a montré qu'une deuxième mesure de débit pratiquée 30 minutes après la première donnait des résultats plus bas que celle-ci. Ceci est peut-être dû à la persistance d'une radioactivité crânienne décroissante, plusieurs heures après l'injection ; une correction empirique des courbes en fonction de cette radioactivité permet, en effet, de rapprocher les valeurs obtenues lors de deux mesures successives (J.P. MARC-VERGNES 1972).

Une correction analogue est proposée par OLESEN (1971) pour l'utilisation de la partie initiale des courbes.

Ces difficultés relatives aux techniques de mesure du DSC pourraient inciter à n'utiliser que les moyens d'exploration du métabolisme énergétique du cerveau. En effet, celui-ci repose essentiellement sur une glycolyse aérobie et le bilan comprenant les différences artérioveineuses cérébrales en oxygène, gaz carbonique, glucose, acide lactique et acide pyruvique, tel que nous l'avons utilisé pour la deuxième série de mesures, en donne un aperçu cohérent (MEYER et coll., 1967). En fait, le bilan ainsi réalisé n'est qu'un bilan global du métabolisme cérébral, les perturbations métaboliques focalisées ne pouvant être étudiées qu'à crâne ouvert. D'autre part, la consommation d'oxygène du cerveau reste le paramètre principal du métabolisme énergétique de cet organe et son calcul fait intervenir la valeur du DSC.

En résumé, à l'inverse de ce qui se passe pour les techniques d'exploration du métabolisme énergétique du cerveau, les techniques de mesure du DSC offrent des possibilités de choix extrêmement délicates. Tout en étant parfaitement conscients de ses limites, nous pensons que la technique type Kety et Schmidt est préférable, pour ce type d'études, à la technique de clearance de Xenon ^{133}Xe . Elle est, en effet, moins traumatisante, mieux adaptée aux études métaboliques et sa reproductibilité est mieux établie.

2.2. - Problèmes éthiques

Nous avons vu que ces techniques ont des limites reconnues à leur précision, et que la marge d'erreur peut être considérée comme allant de 10 à 15 %. Ceci dans les meilleures conditions techniques, et en précisant que certains résultats s'inscrivent largement en dehors de ces limites.

En fait, le plus important est que les méthodes ne sont pas des méthodes atraumatiques ; elles supposent des ponctions artérielles ou veineuses, parfois les deux, ou la mise en place de cathéters. Il est inutile de préciser qu'en raison de la durée de l'examen, un certain nombre de cathéters ou d'aiguilles peuvent s'oblitérer ou quitter le vaisseau pendant l'investigation, qui est alors compromise.

La mise en place de cathéters veineux dans la technique de KETY et SCHMIDT et ses dérivés, ne pose guère de problèmes en définitive. Plus discutable est la mise en place d'un cathéter artériel, dans la carotide interne, pour injection d'isotopes et de Xenon 133 en particulier, dans la technique de LASSEN et INGVAR. Il faut que la mise en place de ce cathéter soit justifiée par un but de diagnostic, et en pratique la mesure de débit sanguin cérébral est couplée avec une angiographie de routine. Il faut éviter de maintenir trop longtemps l'aiguille ou le cathéter en place ; on doit s'en souvenir lorsqu'on étudie l'action des drogues, ce qui suppose des examens dont la durée est supérieure à une heure.

Des précautions particulières doivent être prises pour que la mobilisation d'une plaque athéromateuse pariétale ou la formation d'un embol à partir d'un thrombus fibrino-plaquettaire développé au contact de la pointe de l'aiguille n'entraîne un accident cérébral ischémique, éventualité heureusement exceptionnelle, mais risque qui n'est en aucun cas négligeable. Il y a donc des considérations éthiques qui limitent l'extension de ces techniques, et leur application à des investigations d'ordre purement pharmacologique.

En outre, le problème de l'anxiété est particulièrement important. Les premières investigations, par la méthode globale de KETY et SCHMIDT, n'avaient pas permis de bien saisir ses incidences sur le débit sanguin cérébral.

En fait, un certain nombre de faits relevés dans la littérature laisse peu de place au doute. L'anxiété est capable d'entraîner une augmentation importante du débit sanguin cérébral, de telle sorte que le premier débit sanguin cérébral mesuré est anormalement élevé, et le second, qui sera pratiqué 30 à 60 minutes après en moyenne, comme c'est le cas au cours des investigations de pharmacologie clinique, sera abaissé, du fait que le malade, habitué aux conditions de l'examen, est moins anxieux. Un certain nombre d'auteurs ont constaté ainsi qu'en pratiquant une deuxième mesure du débit sanguin cérébral à quelques distances d'une première, le débit mesuré était plus bas de 10 à 15 % dans la deuxième série de mesure ; nous allons donner plus loin notre expérience dans ce domaine.

Si la disparition de l'anxiété est une cause de diminution du débit sanguin cérébral mesuré après un certain délai, il faut, par contre, souligner que les examens de trop longue durée ont pour conséquence des perturbations de l'équilibre biologique du sujet, qui réagit à la position inconfortable, présente souvent une agitation modérée, et peut retrouver des conditions d'anxiété. Notre expérience portant sur plus de 120 investigations hémodynamiques avec utilisation de drogues, nous permet de penser qu'on ne doit pas dépasser une durée de 3 heures d'examen, et se limiter autant que possible à 1 h 30. Il faut attacher beaucoup d'importance à l'ambiance dans laquelle se déroule l'investigation, évitant le bruit, les mouvements brusques, un personnel trop nombreux autour du malade, et en étudiant soigneusement toutes les possibilités d'un contact psychologique sécurisant.

Ceci pose le problème d'une sédation par tranquillisants, ou d'une anesthésie générale brève pour la mise en place des ponctions artérielles et veineuses. Théoriquement, cette manière de faire est réprouvée, car susceptible d'avoir une influence sur les conditions basales, et d'augmenter par conséquent le risque d'erreur. En fait, une sédation modérée, par tranquillisants injectables, n'a pas d'action dépressive manifeste sur la circulation et le métabolisme du cerveau. Il convient d'étudier la meilleure drogue disponible, c'est à dire celle qui entraîne effectivement le moins

de perturbations ; ce problème n'a pas été suffisamment étudié chez l'homme jusqu'à maintenant. Nous pensons qu'il vaut mieux une légère sédation qu'un examen se déroulant dans des conditions d'anxiété ; un examen sans aucune sédation n'a souvent que l'apparence d'une situation physiologique. De même, il convient d'étudier la mise en place des cathéters sous anesthésiques de brève durée, à condition de s'assurer qu'il n'y a pas, 30 minutes après, par exemple, de répercussions résiduelles sur la circulation cérébrale. Le problème de la durée des effets circulatoires cérébraux d'un anesthésique bref n'est pas très bien connu lui non plus.

S Y N T H E S E .

Ce qui vient d'être dit, concernant les difficultés et les imprécisions des investigations hémodynamiques et métaboliques de la circulation cérébrale, n'est bien entendu pas suffisant pour faire abandonner ce type d'étude qui constitue, au contraire, une voie d'abord irremplaçable pour apprécier assez objectivement l'action des drogues en pathologie vasculaire cérébrale, et approcher le mécanisme de cette action. L'intérêt de l'exploration hémodynamique et métabolique effectuée chez l'homme demeure évident, mais il convient de l'accompagner d'une critique permanente des méthodes, en vue de mieux apprécier les résultats.

Des améliorations sont sûrement souhaitables, sur le plan des techniques, et sur celui de leur mode d'utilisation. Il serait intéressant de disposer de méthodes moins agressives, permettant des études hémodynamiques continues et prolongées, et surtout des études métaboliques focalisées. Une grande attention doit être accordée aux critères de sélection des sujets, en l'état actuel, il faut s'adresser essentiellement à des malades athéroscléreux cérébraux caractérisés, ayant fait un accident vasculaire cérébral, mais non récent.

Il est important de préciser que l'absence de réponse positive aux explorations que nous pouvons actuellement réaliser, ne signifie pas l'absence d'efficacité du produit étudié, contrairement à l'opinion qui tendait à s'accréditer ces dernières

années. Ces méthodes de mesure sont relativement globales, et n'enregistrent que des modifications assez grossières du débit sanguin cérébral global, ou même local. D'autre part, nous ne pouvons pas apprécier, pour le moment, les modifications apportées au niveau de certaines structures électivement influencées ; il est probable qu'on pourra dresser ultérieurement une véritable carte des points d'impact et des zones d'action pour un produit déterminé ; SEYLAZ et coll. ont notamment montré que l'action vasodilatatrice d'un produit donné pouvait être très localisée, à un seul noyau sous cortical par exemple.

On retrouve d'ailleurs notamment le problème que nous avons posé il y a quelques années, à savoir l'utilité réelle de l'augmentation du débit sanguin cérébral que l'on recherche. Cette augmentation n'a pas d'intérêt en soi, elle doit avoir pour corollaire un meilleur métabolisme, c'est à dire que le cerveau doit encore être capable d'extraire de la quantité de sang accrue qu'on lui livre, mais une plus grande quantité de métabolites utiles à son fonctionnement. Il n'en est pas obligatoirement ainsi à tous les stades de l'athérosclérose cérébrale. La question est parallèlement de savoir s'il faut augmenter la consommation cérébrale en oxygène dans toutes les situations. Il est probable que cette augmentation du métabolisme oxydatif est bénéfique dans l'insuffisance circulatoire chronique. C'est beaucoup plus discutable au cours de l'insuffisance circulatoire cérébrale aiguë ; on tend à

penser à l'heure actuelle qu'il vaut mieux l'éviter tant que la circulation cérébrale est médiocrement assurée, mieux vaudrait, en définitive, diminuer l'activité métabolique jusqu'à ce qu'une perfusion sanguine convenable soit rétablie.

Soulignons enfin que l'efficacité d'un produit actif sur la circulation et le métabolisme du cerveau ne se juge pas exclusivement, de loin s'en faut, d'après les résultats de mesures biologiques quantitatives, du type de celle dont nous venons de parler. Il ne faut pas oublier l'intérêt des tests cliniques, à condition qu'ils soient convenablement appliqués, ce qui est loin d'être la règle à l'heure actuelle. Il faut disposer progressivement de méthodes d'étude au long cours, susceptibles d'être répétées chez des groupes de sujets soumis pendant plusieurs mois à l'action de la drogue, ce qui représente les conditions véritables de leur utilisation, éventuellement complétée d'une ou deux épreuves dynamiques, convient parfaitement.

Par contre , s'il s'agit d'étudier les effets hémodynamiques locaux d'une drogue, on se heurte à deux types de difficultés. D'une part, il n'y a pas concordance étroite entre les données métaboliques globales et les données hémodynamiques. D'autre part, certaines perturbations locales comme la perte de l'autorégulation ou la vasoparalysie doivent d'abord être mises en évidence par des tests appropriés, puis ceux-ci doivent être répétés après administration de la drogue. Un tel protocole nécessite donc au moins

quatre examens hémodynamiques successifs. Si l'on tient compte à la fois des contraintes éthiques et des contraintes méthodologiques, un tel protocole paraît difficilement réalisable pour l'instant.

-.-

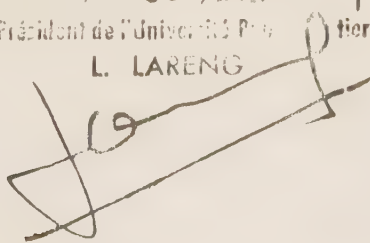
C O N C L U S I O N

Les techniques de mesure du débit sanguin cérébral et d'exploration du métabolisme énergétique du cerveau comportent encore des imprécisions et d'importantes difficultés pratiques de mise en oeuvre. Elles n'en constituent pas moins un instrument irremplaçable pour étudier les mécanismes d'action des drogues en pathologie vasculaire cérébrale. La preuve en est faite, dès à présent, par la mise en évidence de l'action favorable d'un produit, l'Hydergine, sur le débit sanguin et la consommation d'oxygène du cerveau.

Ce premier résultat est un encouragement à poursuivre ce type de recherche dans le sens d'une amélioration des techniques, d'une définition plus précise des critères de sélection des sujets étudiés et d'une meilleure coordination avec l'étude clinique des médicaments. Sous cette triple condition, ces techniques pourraient prendre une place importante en matière d'indication thérapeutique en pratique courante.

--

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse, le 30 novembre 1973
Le Président de l'Université Pierre
L. LARENG





T A B L E A U I.

Valeurs moyennes obtenues pour le débit sanguin
cérébral (DSC), la différence artério-veineuse cérébrale en
oxygène (Dav O₂), la consommation d'oxygène du cerveau (Cons. O₂),
la pression artérielle moyenne (PAM) et la résistance vasculaire
cérébrale (RNC) avant et après administration de Chlorhydrate de
Papavérine, d'Hydergine, d'Isoxsuprine, de Meclofenoxate et de
Dipyridamol.

P A P A V E R I N E (n = 6)

	D S C (ml/mm/100g)	Dav O ₂ (vol. %)	Cons. O ₂ (ml/mm/100g)	P A M (mmHg)	R V C
Moyenne avt.....	36,9	7,44	2,72	100	2,91
Moyenne aps.....	45,6	6,77	3,12	102,5	2,39
Moyenne des différences.....	8,7	- 0,67	+ 0,40	2,5	- 0,52
Ecart-type.....	14,21	1,56	1,08	6,93	0,82
"t".....	1,52	1,05	0,91	0,88	1,55
Significativité..	NS	NS	NS	NS	NS

	D S C (mL/mn/100g)	Dav O ₂ (vol. %)	Cons. O ₂ (mL/mn/100g)	P A M (mnHg)	R V C
Moyenne avt.....	33,4	6,68	2,15	118,33	3,82
Moyenne aps.....	44,3	6,22	2,66	109,17	2;54
Moyenne des différences.....	10,9	- 0,456	0,507	- 9,167	- 1,28
Ecart-type.....	6,09	1,53	0,564	14,47	0,856
"t".....	7,58	1,27	3,81	2,69	6,34
Significativité.	p 0,01	NS	p < 0,01	p < 0,05	p < 0,01

I S O X S U P R I N E (n = 5)

	D S C (ml/mn/100g)	Dav O ₂ (vol. %)	Cons. O ₂ (ml/mn/100g)	P A M (mnHg)	R V C
Moyenne avt.....	41,7	6,81	2,7	122	2,9
Moyenne aps.....	39,8	6,74	2,6	103	2,5
Moyenne des différences.....	- 2,56	- 0,07	- 0,06	- 19	- 0,4
Ecart-type.....	3,5	0,37	0,18	9,61	0,48
"t".....	1,63	0,42	0,74	4,41	1,86
Significativité.	NS	NS	NS	p < 0,05	NS

M E C L O F E N O X A T E (n = 11)

	D S C (mL/mn/100g)	Dav O ₂ (vol. %)	Cons. O ₂ (mL/mn/100g)	P A M (mmHg)	R V C
Moyenne avt.....	43,5	7,18	3,10	109	2,52
Moyenne aps.....	39,5	6,60	2,57	111	2,81
Moyenne des différences.....	3,69	0,58	0,52	- 2,2	0,29
Ecart-type.....	5,71	1,03	0,56	6,88	0,44
"t".....	2,15	1,88	3,08	1,01	2,08
Significativité.	NS	NS	p<0,05	NS	NS

	D S C (mL/mn/100g)	Dav O ₂ (vol. %)	Cons. O ₂ (mL/mn/100g)	P A M (mmHg)	R V C
Moyenne avt.....	35	7,65	2,67	116	3,48
Moyenne aps.....	36,2	7,87	2,79	116	3,37
Moyenne des différences.....	1,2	0,22	0,12	0,18	0,13
Ecart-type.....	6,92	1,07	0,61	8,35	0,59
"t".....	0,91	0,78	0,73	0,08	0,79
Significativité.	NS	NS	NS	NS	NS

T A B L E A U _ _ II.

Valeurs moyennes de débit sanguin cérébral régional
obtenues dans trois régions différentes avant et après adminis-
tration de SEN 60, de ANP 35-48, de Nicamétate Citrate, de Ben-
fudoril, de Kalleone et de 61-91 R et C (n = 4).

--

	F R O N T A L (n = 12)			T E M P O R A L (n = 12)			P A R I E T A L (n = 12)		
	débit lent: ml/mn/100g	déb. rapide: ml/mn/100g	débit moyen: ml/mn/100g	débit lent: ml/mn/100g	déb. rapide: ml/mn/100g	débit moyen: ml/mn/100g	débit lent: ml/mn/100g	déb. rapide: ml/mn/100g	débit moyen: ml/mn/100g
et	18,87	46,55	31,61	20,33	48,01	32,53	19,85	48,94	31,43
de	20,22	54,21	32,53	21,47	57,51	36,17	21,44	55,71	35,04
onfiance	+ 1,35	+ 7,66	+ 0,92	+ 1,14	+ 9,50	+ 3,64	+ 1,59	+ 6,77	+ 3,61
des diff.	1,37	3,13	0,51	2,24	2,57	2,41	1,11	2,34	1,96
gnificativ.	NS	p<0,01	NS	p<0,05	p<0,05	p<0,05	NS	p<0,05	NS

	F R O N T A L (n = 12)			T E M P O R A L (n = 12)			P A R I E T A L (n = 12)		
	débit lent ml/mn/100g	déb.rapide ml/mn/100g	débit moyen ml/mn/100 g	débit lent ml/mn/100g	déb.rapide ml/mn/100g	débit moyen ml/mn/100g	débit lent ml/mn/100g	déb.rapide ml/mn/100g	débit moyen ml/mn/100g
Moy. et	16,25	43,13	26,21	18,11	41,18	29,26	19,34	43,41	28,59
Int. de	17,89	46,72	28,36	18,85	42,71	28,83	16,06	45,88	28,68
confiance	+ 1,64	+ 3,59	+ 2,15	+ 0,7	+ 1,53	+ 0,43	+ 3,28	+ 2,48	+ 0,09
Moy. des diff	0,95	0,86	1,51	0,29	2,19	0,31	2,67	1,27	0,07
nt ⁿ	p N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
Significativ.									

	F R O N T A L				T E M P O R A L (n = 12)				P A R I E T A L (n = 12)			
	débit lent ml/mm/100g	déb. rapide ml/mm/100g	débit moyen ml/mm/100g	débit lent ml/mm/100g	déb. rapide ml/mm/100g	débit moyen ml/mm/100g	débit lent ml/mm/100g	déb. rapide ml/mm/100g	débit lent ml/mm/100g	déb. rapide ml/mm/100g	débit moyen ml/mm/100g	
Moy. et	15,77	52,62	28,48	16,70	47,02	27,93	19,80	44,37			28,70	
Int. de	16,95	50,85	28,90	16,96	42,58	25,83	18,33	52,66			30,11	
confiance												
Moy. des diff.	+ 1,18	+ 1,77	+ 0,42	+ 0,26	- 4,44	- 2,10	- 1,47	+ 8,29			+ 1,39	
nt	0,77	0,14	0,13	0,17	1,19	1,33	0,44	1,09			0,49	
Significativ.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.			N.S.	

B E N F U R O D I L (n = 4)

	F R O N T A L (n = 12)				T E M P O R A L (n = 12)				P A R I E T A L (n = 12)			
	débit lent	déb. rapide	débit moyen	débit lent	débit lent	déb. rapide	débit moyen	débit lent	déb. rapide	débit lent	déb. rapide	débit moyen
	ml/mn/100g	ml/mn/100g	ml/mn/100g	ml/mn/100g	ml/mn/100g	ml/mn/100g	ml/mn/100g	ml/mn/100g	ml/mn/100g	ml/mn/100g	ml/mn/100g	ml/mn/100g
Moy. et	17,82	47,07	29,51	16,23	41,04	26,53	18,04	50,70	30,08			
Int. de												
conflance	17,45	47,17	28,25	18,18	51,56	28,39	16,97	45,89	27,39			
Moy. des diff.	- 0,37	+ 0,17	- 1,26	+ 1,95	+ 10,52	+ 1,86	- 1,07	- 4,81	- 2,69			
n ⁿ	0,70	0,03	1,56	0,97	2,02	1,07	0,70	0,66	1,36			
Significativ.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.			

C A L L I C R E I N E (n = 10)

	F R O N T A L (n = 12)				T E M P O R A L (n = 12)				P A R I E T A L (n = 12)			
	débit lent ml/mn/100g	déb.rapide ml/mn/100g	débit moyen ml/mn/100g		débit lent ml/mn/100g	déb.rapide ml/mn/100g	débit moyen ml/mn/100g		débit lent ml/mn/100g	déb.rapide ml/mn/100g	débit moyen ml/mn/100g	
Moy. et	19,48	46,26	30,49		23,93	48,01	32,13		20,14	53,75	33,81	
Int. de												
confiance	19,75	43,53	28,58		20,69	36,33	26,27		15,16	51,72	28,02	
(Moy. des diff.	+ 0,27	- 2,73	- 1,91		- 3,24	-11,68	- 5,86		- 4,98	- 2,02	- 5,78	
n ⁿ	0,10	0,52	0,77		1,93	1,65	1,95		3,36	0,17	1,40	
Significativ.	N.S.	N.S.	N.S.		N.S.	N.S.	N.S.		p<0,05	N.S.	N.S.	

	F R O N T A L (n = 12)				T E M P O R A L (n = 12)				P A R I E T A L (n = 12)			
	débit lent ml/mn/100g	déb. rapide ml/mn/100g	débit moyen ml/mn/100g	débit lent ml/mn/100g	déb. rapide ml/mn/100g	débit moyen ml/mn/100g	débit lent ml/mn/100g	déb. rapide ml/mn/100g	débit lent ml/mn/100g	déb. rapide ml/mn/100g	débit moyen ml/mn/100g	débit lent ml/mn/100g
Moy. et	18,86	43,77	28,18	18,98	44,37	28,64	18,25	43,11				26,15
Int. de	16,93	43,82	26,48	17,79	43,56	27,27	18,70	44,61				27,60
confiance												
Moy. des diff.	- 1,93	+ 0,05	- 1,70	- 1,19	- 0,81	- 1,37	+ 0,45	+ 2,50				+ 1,46
n ⁿ	1,37	0,01	0,75	0,67	1,00	4,06	0,45	2,57				2,71
Significativ.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	p < 0,05	N.S.	N.S.				N.S.

T A B L E A U I I I .

Valeurs moyennes obtenues pour la PaCO_2 , la PaO_2 , la différence artério-veineuse cérébrale en oxygène (Dav O_2), le quotient respiratoire (QR), le taux de glucose artériel (Gluc. A), la différence artério-veineuse cérébrale en glucose (Dav. Gluc.), le taux d'acide lactique artériel (Lact. A) et la différence artério-veineuse cérébrale en acide lactique (Dav. Lact.) avant et après administration de SEN 60, de ANP 35-48, de Nicamétate Citrate, de Benfudoril, de Kalleone et de 61-91-R et C n = 5.

	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	DavO ₂ (vol %)	QR	Gluc. A mg %	DavGluc. mg %	Lact. A mg %	Dav Lact. mg %
Moyenne avt	79,3	36,3	7,20	0,99	88	8,25	8,16	- 0,57
Moyenne aps	81,4	36,6	7,48	0,99	71,5	8,30	9,35	- 1,15
Moyenne des diff.	+ 2,1	+ 0,3	+ 0,28	0	- 16,5	- 0,05	+ 1,83	+ 0,57
"t"	1,11	0,41	0,98	0,06	4,61	0,04	1,83	1,33
significat.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	DavO ₂ (vol %)	QR	Gluc. A mg %	DavGluc. mg %	Lact. A mg %	Dav Lact. mg %
Moyenne avt	80,4	33,5	6,41	0,91	120	7,6	11,00	- 0,58
Moyenne aps	83,4	32,1	6,42	1,15	116	6,8	8,48	- 0,23
Moyenne des diff.	+ 3,0	- 1,3	+ 0,01	+ 0,24	- 4	- 0,8	- 2,52	- 0,35
"t"	0,89	0,80	0,02	1,21	0,14	1,62	1,92	1,91
significat	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	DaVO ₂ (vol %)	QR	Gluc. A mg %	DaVGluc. mg %	Lact. A mg %	DaV Lact. mg %
Moyenne avt	77,7	36,9	7,15	0,92	100,5	8,8	8,61	- 0,84
Moyenne aps	86,0	37,6	7,40	0,87	96,5	8,6	9,01	- 1,41
Moyenne des différences	+ 8,3	+ 0,7	+ 0,25	- 0,05	- 4	- 0,2	+ 0,40	- 0,57
"t"	2,69	0,56	0,67	0,64	2,70	0,14	0,77	1,30
Significat.	p<0,05	NS	NS	NS	p<0,05	NS	NS	NS

	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	DevO ₂ (vol %)	QR	Gluc. A mg %	DevGluc. mg %	Lact. A mg %	Dev Lact. mg %
Moyenne avt	73,6	34,6	5,32	1,08	110,5	6,1	12,43	- 1,10
Moyenne aps	78,1	34,8	4,62	1,23	107,5	7,4	9,44	- 1,00
Moyenne des différences	+ 4,5	+ 0,2	- 0,76	+0,15	- 3,0	+ 1,3	- 2,99	+ 0,50
"t"	1,7	0,17	2,39	0,87	0,91	1,14	1,96	0,86
Significat.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

C A L L I C R E I N E (n = 9)

	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	DaVO ₂ (vol %)	QR	Gluc. A mg %	Deviluc. mg %	Lact. A mg %	Dev Lact. mg %
Moyenne avt	76,8	35,6	6,82	1,06	87	8,0	7,44	- 0,71
Moyenne aps	78,9	34,9	6,61	1,02	87	7,4	7,58	- 1,08
Moyenne des différences	+ 2,1	+ 0,7	- 0,21	- 0,04	0	- 0,64	- 0,14	+ 0,37
nt"	1,0	1,31	1,14	0,68	0	0,57	0,16	1,19
Significat.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

	Pa O ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	DevO ₂ (vol %)	QR	Gluc. A mg %	DevGluc. mg %	Lact. A mg %	Dev Lact. mg %
Moyenne avt	74,6	31,3	7,00	0,93	89,5	7,5	7,73	- 0,68
Moyenne aps	71,0	30,8	6,17	1,14	91,5	6,8	7,50	- 2,18
Moyenne des différences	- 3,6	- 0,5	- 0,83	+ 0,20	+ 2,0	- 0,7	- 0,23	+ 1,5
"t"	0,84	0,34	0,57	7,32	1,25	0,61	0,33	1,78
Significat.	NS	NS	NS	p<0,01	NS	NS	NS	NS

F I G U R E _ I.

Analyse factorielle des correspondances. Projection sur le premier plan factoriel des données de l'étude du Chlorhydrate de Papavérine, de l'Hydergine, de l'Isoxsuprine, du Meclofenoxate et du Dipyridamol. Les valeurs observées pour chaque sujet avant et après administration de drogue ont été considérées comme appartenant à deux sujets différents, projetés séparément sur le plan factoriel et reliées par une flèche.

Les paramètres, débit sanguin cérébral (DSC), différence artério-veineuse cérébrale en oxygène (Dav. O₂), consommation d'oxygène du cerveau (Cons. O₂), pression artérielle moyenne (PAM) et résistance vasculaire cérébrale (RVC) ont aussi été projetés.

N.B. : Sur la figure elle-même, la signification des traits doit être inscrite typographiquement :

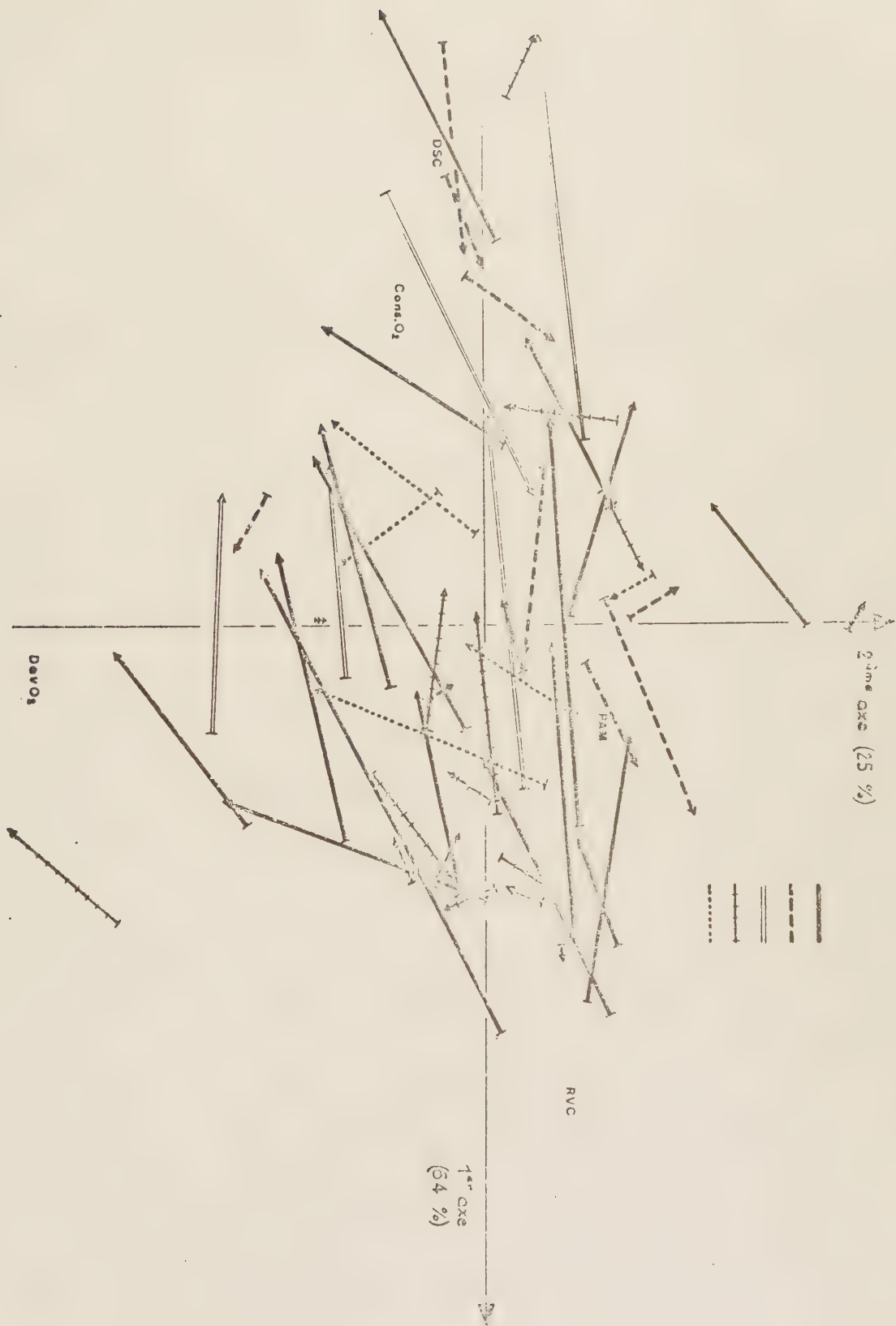
Hydergine.

Meclofenoxate.

Chlor. de Papavérine.

Dipyridamol.

Isoxsuprine.



F I G U R E - II.

Analyse factorielle des correspondances. Projection sur le premier plan factoriel des données de l'étude du SEN 60, de ANP 35-48, du Nicametate Citrate, du Benfudoril, de la Kalleone et du 61-91 R et C.

Les valeurs observées pour chaque sujet avant et après administration des drogues ont été considérées comme appartenant à deux sujets différents, projetés séparément sur le plan factoriel et reliés par une flèche. Les 27 paramètres étudiés ont aussi été projetés. Il s'agit du pH et des pressions partielles en oxygène (pO_2) et en gaz carbonique (pCO_2) dans le sang artériel, des débits sanguins cérébraux moyens (Dmm) dans le compartiment à circulation rapide (Drm) et dans le compartiment à circulation lente (Dlm), des contenus en oxygène et en gaz carbonique dans les sangs artériel (O2A et CO2A) et veineux jugulaire (O2V et CO2V), de la différence artério-veineuse cérébrale en oxygène (D.O2), de la consommation d'oxygène du cerveau (C.O2), du quotient respiratoire (QR), des taux de glucose, d'acide lactique et d'acide pyruvique dans les sangs artériel (glu A, La A et Py A) et veineux jugulaire (Glu V, La V et Py V), des différences artério-veineuses cérébrales en glucose (D. Glu), en acide lactique (D. La) et en acide pyruvique (D. Py) de la consommation de glucose du cerveau

(D. Glu) du rapport des différences artério-veineuses cérébrales en glucose et en oxygène (QG) et des tensions artérielles systolique (TAS) et diastolique (TAD).

N. B. ; Sur la figure elle-même, inscrire typographiquement la signification des traits :

SEN 60

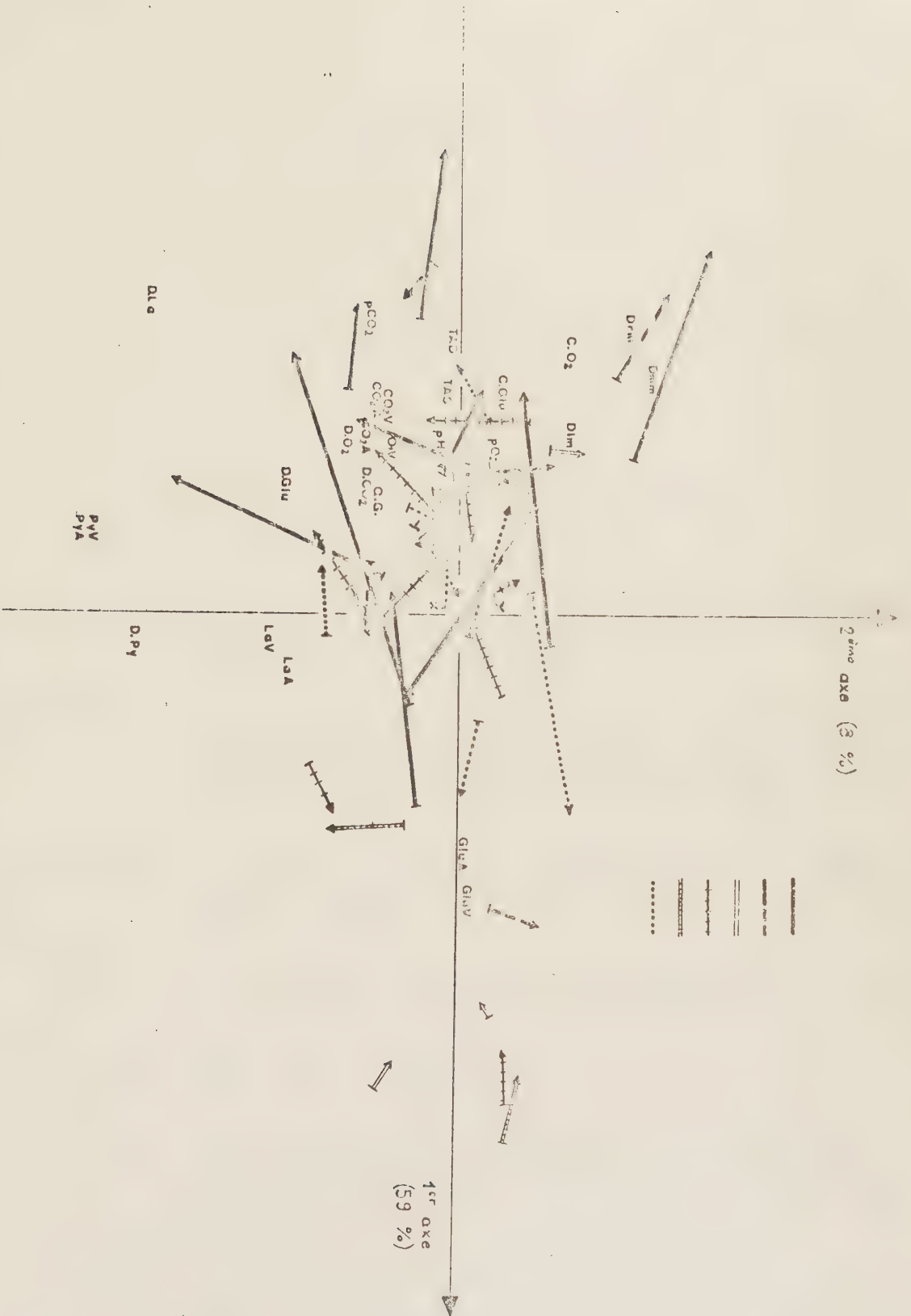
R et C

Anphar

Nicametate Citrate

Benfudoril

Kalleone.



B I B L I O G R A P H I E.

- AGNOLI, BATTISTINE, BOZZO et FIESCHI : Symposium int. sur la circulation cérébrale, Paris, 1965, Sandoz édit.
- AUROUSSEAU : Bull. chim. Thèse. 1971. 3 221.
- AUROUSSEAU : Prod. Probl. Pharm. 1971. 26. 449.
- BAYLISS et HILL : J. Physiol., Londres, 1895, 18. 334.
- BOVET, CARYI et VIRNO : Experientia, 1960, 16. 1.
- BALDY-MOULINIER M. : Influence de l'Hydergine sur les variations physiologiques et pathologiques du débit sanguin du cortex cérébral - Path. Biol. 16, 759, 1968.
- CHARLET JP, MARC-VERGNES JP : Quelques pièges méthodologiques dans la mesure du débit sanguin cérébral - Journées Internationales de Circulation Cérébrale de Toulouse, avril 1972, suppl. Revue med. Toulouse (à paraître).
- CORDIER B. : L'analyse factorielle des correspondances - Thèse du Laboratoire de Statistiques mathématiques de l'Université de Paris, 1969.
- DELPLA M. : Contribution à l'étude du débit sanguin cérébral mesuré par le Krypton 85 - Thèse de Médecine, Toulouse 1963.
- FORBES et GOBB : Brain, 1938, 61. 221.
- GERAUD J., BES A., DELPLA M., MARC-VERGNES J.P. : Mesures du débit sanguin cérébral au Krypton 85, Quelques applications physiopathologiques et cliniques - Revue Neurologique 108, 542, 1963.
- GERAUD J., BES A., RASCOL A., DELPLA M., MARC-VERGNES J.P. : Application de la méthode au Krypton 85 : pharmacologie de la circulation cérébrale - La Presse Médicale, 73, 1577, 1965.

- GOTTSTEIN U. : Hémodynamic and metabolic effects of vasoactive drugs - Journées Internationales de Circulation Cérébrale de Toulouse, avril 1972, suppl. Revue Médecine de Toulouse (à paraître).
- GOTTSTEIN U. : Der hirnkreislauf unter dem einfluss vasoaktiver substanzen - Dr Alfred Hüthig, Verlag, Heidelberg, 1962.
- HACKER H : Problems in control studies for the evaluation of drugs - In "Cerebral Blood Flow. Clinical and experimental results", Ed. M. Brock, C. Fieschi, DH Ingvar, NA Lassen, K. Schurmann, Srpinger-Verlag, p. 15, 1969.
- HEYCK M. : Der einfluss der ausganglage auf sympathikolytische effekte am hirnkreislauf bei cerebrovascular erkrankungen - Aerzliche forschung, 45, 243, 1961.
- HEISS WD, PROSENZ P., ROSZUEZKI A., TSCHABITSCHER H. : Die verwendung von gamma-Kamera und vielkanalspeicher zur messung der gesanten und regionalen hirndurchblutung Nuc. Med., 7, 297, 1968.
- HOEDT-RASMUSSEN K., SVEINSDOTTIR E., LASSEN NA. : Regional cerebral blood flow in man determined by intraarterial injection of radioactive inert gaz - Circulation Res., 18, 237, 1966.
- KETY SS., SCHMIDT CF. : The nitrous oxide met od for the quantitative determination of cerebral blood flow in man : theroy, procedure and normal values J. Clin. Invest., 27. 467, 1948.
- LACENT : Revue du praticien, 1966, 16, n° 1, 115.
- LASSEN NA., INGVAR DH : Regional cerebral blood flow measurement in man - Arch. Neurol. 9, 615, 1963.
- LASSEN NA., MUNCK O. : The cerebral blood flow in man determined bb the use of radioactive Krypton - Acta Physiol. Scand. 33,30, 1955.
- LAZONTE et CAMPAN : La circulation cérébrale - Sandoz édit., 1963.
- LAZORTHES G. : Vascularisation et circulation cérébrales - Masson et Cie, Ed. Paris, 1961.
- LAZORTHES G. : Fonction et circulation cérébrales - Sandoz éd., 1969.

- MAMO H., SEYLAZ J., REY A., HOUDART R. : Etude pharmacodynamique du débit sanguin du cortex cérébral par une méthode de mesure continue et focale - Revue Neurologique, 123, 101, 1970.
- MARC-VERGNES JP. : Contribution à la mesure du débit sanguin cérébral par la méthode aux gaz inertes. Mise au point technique. Applications cliniques et pharmacodynamiques - Thèse de Médecine, Toulouse 1965.
- MARC-VERGNES JP., DIDAY E., SCHROEDER A., PICARD J., JACOB JC : Enquête sur le débit sanguin et le métabolisme du cerveau chez l'homme - Journées d'informatique Médicale de Saint Lary, 1971.
- MARC-VERGNES J.P, ARBUS L., BES A., CHARLET JP., DELPLA M. : La place des techniques hémodynamiques et métaboliques dans l'étude des drogues vasoactives en pathologie vasculaire cérébrale chez l'homme - Journées Internationales de Circulation Cérébrale de Toulouse, avril 1972, suppl. Rev. Med. Toulouse. p.
- MEYER JS., GOTOH F., AKIYAMA M., YOSHITAKE S. : Monitoring cerebral blood flow and oxygen, glucose, lactate and ammonia metabolism - Circul. Res., 21, 649, 1967.
- MYERSON
- OLESEN J., PAULSON OB., LASSEN NA : Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intra-arterially injected ¹³³Xe - Stroke, 2, 519, 1971.
- PRATESI F., CORSI C., TEST M., SPINELLI P., BRUNETTI S. et CARAMELLI L. : Cahiers du Collège de Médecine, Europa Medica, 1968, 9, (8 n° 2), 711.
- PRATESI F., DABIZZI R.P., CARAMELLI L. : Symposium. Internat. sur la circulation cérébrale. Sandoz édit., Paris, 1965, 296.
- ROY et SHERRINGTON, d'après FONTAINE R. : Cahiers du Collège de Médecine, Europa Medica, 1968, 9 (8 n° 2), 680.
- SCHMIDT H. : Eléments de Pharmacologie E. M. F., Paris, 1970.
- SCHMIDT H., ALEXANDRE M. et LAUBIE M. : Concours Médical, 1970, 46, (suppl.), 35.
- SOKOLOFF L. : Pharmacol. Reviews., 1959, 11, 1.

